

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
07 de marzo de 2019 (07.03.2019)

WIPO | PCT

(10) Número de publicación internacional
WO 2019/043279 A1

(51) Clasificación internacional de patentes:

C07K 14/705 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
C12N 15/12 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/ES2018/070577

(22) Fecha de presentación internacional:

29 de agosto de 2018 (29.08.2018)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

P201731053 29 de agosto de 2017 (29.08.2017) ES

(71) Solicitantes: **SERVICIO ANDALUZ DE SALUD** [ES/ES]; Avenida de la Constitución, 18, 41071 Sevilla (ES). **UNIVERSIDAD DE SEVILLA** [ES/ES]; Pabellón de Brasil, Pº de las, Delicias s/n, 41013 Sevilla (ES).

(72) Inventores: **LÓPEZ BARNEO, José**; Instituto de Biomedicina de, Sevilla (IBIS)., Avda. Manuel, Siurot s/n Campus del Hospital, Universitario Virgen del Rocío 41013 Sevilla (ES). **DÁNGLEMONT DE TASSIGNY, Xavier**; Instituto de Biomedicina de, Sevilla (IBIS)., Avda. Manuel, Siurot s/n Campus del Hospital, Universitario Virgen del Rocío 41013 Sevilla (ES). **ENTERRÍA MORALES, Daniel**; Instituto de Biomedicina de, Sevilla (IBIS)., Avda. Manuel, Siurot s/n Campus del Hospital, Universitario Virgen del Rocío 41013 Sevilla (ES). **LÓPEZ LÓPEZ, Ivette**; Instituto de Biomedicina de, Sevilla (IBIS)., Avda. Manuel, Siurot s/n Campus del Hospital, Universitario Virgen del Rocío 41013 Sevilla (ES).

(74) Mandatario: **FUSTER, Gustavo**; Paseo de la Castellana 140, Planta 3ª. Edificio Lima, 28046 Madrid (ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,

NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
- antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones (Regla 48.2(h))
- con la parte de lista de secuencias de la descripción (Regla 5.2(a))

(54) Title: COMPOSITIONS ABLE TO MODULATE THE STIMULATION OF ENDOGENOUS GDNF FOR THE TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISEASES

(54) Título: COMPOSICIONES CAPACES DE MODULAR LA ESTIMULACIÓN DE GDNF ENDÓGENO PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

(57) Abstract: The invention relates to compounds and compositions able to modulate the stimulation of endogenous GDNF by means of the activation of genes GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1 SPATA18 and/or LHX8 or the proteins encoded by same, for the treatment of neurodegenerative diseases, and more specifically for the treatment of Parkinson's disease, and to methods for selecting said compounds and compositions.

(57) Resumen: Compuestos y composiciones capaces de modular la estimulación de GDNF endógeno mediante la activación de los genes GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18 y/o LHX8 o las proteínas que codifican, para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, y más específicamente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, y métodos de selección de estos compuestos y composiciones.



WO 2019/043279 A1

Composiciones capaces de modular la estimulación de GDNF endógeno para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas

La presente invención se encuentra dentro del campo de la biología molecular y de la medicina, y específicamente se refiere a una composición capaz de modular la estimulación de GDNF endógeno para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, y más específicamente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP). También se refiere a un método de selección de fármacos útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y a un método para la recolección de datos útiles en el diagnóstico de dichas enfermedades.

10

ESTADO ANTERIOR DE LA TÉCNICA

Los síntomas motores más incapacitantes en la enfermedad de Parkinson (EP) se derivan de la muerte progresiva de las neuronas dopaminérgicas (DA) nigroestriadas. Debido a que existen opciones limitadas de tratamiento para la EP, los agentes neuroprotectores están actualmente siendo evaluados como un medio para retardar la progresión de la enfermedad. El uso del factor neurotrófico derivado de la línea celular de la glia (GDNF) mantuvo altas expectativas de los estudios preclínicos, pero su administración exógena en ensayos clínicos resultó ser más problemática. Sin embargo, el GDNF se produce naturalmente en áreas cerebrales discretas donde su acción trófica garantiza la supervivencia de las neuronas DA nigroestriatales (1). En el estriado de roedores, más del 95% de GDNF es producido por una subpoblación restringida de interneuronas GABAérgicas caracterizadas por su alto contenido en parvalbúmina (PV) (2). Sin lugar a dudas, el aumento del nivel endógeno de GDNF en el cuerpo estriado -donde su acción trófica ocurre en las terminales nerviosas DA- podría ser una valiosa estrategia para proteger a las neuronas DA que de otra forma degenerarían irremediablemente en pacientes con EP.

25

Por tanto, una estrategia para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, y en concreto de la EP, sería emplear agentes terapéuticos que incrementen los niveles endógenos de GDNF.

30 BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Un **primer aspecto** de la invención se relaciona con un agente modulador de la actividad de los genes GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, PDE3A, SPATA18, y/o LHX8, o de las proteínas GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2,

CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8, de ahora en adelante agente modulador de la invención, para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, preferiblemente la enfermedad de Párkinson.

5 Preferiblemente el agente modulador de la invención es una sustancia que interactúa con el receptor GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R y/o la proteína LHX8 favoreciendo la producción y/o liberación de GDNF endógeno,

Un **segundo aspecto** de la invención se refiere a una composición que comprende un agente modulador de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, preferiblemente la enfermedad de Párkinson.

10 Un **tercer aspecto** de la invención se refiere a un método de selección de agentes terapéuticos útiles en la prevención, mejora y/o el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, preferiblemente la enfermedad de Párkinson, que comprende:

a) poner en contacto el compuesto a analizar con el polipéptido GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8,

15 b) detectar la unión de dicho compuesto a analizar con el polipéptido GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8,

donde los compuestos que se unen al polipéptido GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8 se identificarían como agentes terapéuticos potenciales frente a la enfermedad neurodegenerativa, preferiblemente la enfermedad de Párkinson.

20

Un **cuarto aspecto** de la invención se refiere a un método de selección de agentes terapéuticos útiles en la prevención, mejora y/o el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, preferiblemente la enfermedad de Párkinson:

a) determinar la actividad de GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, , SPATA18, y/o LHX8 a una concentración establecida del compuesto a analizar o en ausencia de dicho compuesto,

25

b) determinar la actividad de GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, , SPATA18, y/o LHX8 a una concentración del compuesto a analizar diferente de la de a).

30 donde los compuestos que den lugar a una actividad diferente de GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8 se identificarían como

agentes terapéuticos potenciales frente a la enfermedad neurodegenerativa, preferiblemente la enfermedad de Párkinson.

Un **quinto aspecto** de la invención se refiere a un método para la recolección de datos útiles en el diagnóstico y/o pronóstico de una enfermedad neurodegenerativa, preferiblemente la enfermedad de Párkinson que comprende:

a) determinar la expresión de GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8 en una muestra extraída de un mamífero,

b) comparar los valores de la expresión de GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8 obtenidos en a) con los valores estándar en mamíferos sanos o enfermos.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Fig. 1. Estrategia experimental utilizada para comparar las neuronas PV del estriado (ST) y la corteza (CTX). [a] Ratones *PV-Cre; tdTomato* (izquierda) y *PV-tdTomato* (derecha) se utilizaron para detectar células PV con fluoróforo rojo (tdTomato). [b] Ejemplo de fluorescencia de tdTomato en secciones cerebrales de ratón a nivel de ST o CTX. [c] Gráfico FACS y diagrama que muestra la separación de células tdTomato positivas (pos) y negativas (neg). [d] Fotomicrografía en campo claro y fluorescencia roja mostrando células tdTomato positivas y negativas después de la separación celular por FACS (a partir de cerebro de ratón *PV-tdTomato*). Se recogieron las células tdTomato + (= PV +) y se procesaron para análisis de microarrays [e].

Fig. 2. Agrupación de genes seleccionados que muestran enriquecimiento en el estriado (ST) versus cortex (CTX) de ratones *PV-Cre; tdTomato* (izquierda) o *PV-tdTomato* (derecha).

Fig. 3. Nivel de expresión de genes seleccionados (medido por QPCR) para los receptores de membrana [a], proteínas citoplasmáticas implicadas en la señalización celular y el metabolismo [b], o factor de transcripción [c].

Fig. 4. Expresión de la proteína c-Kit en la neurona parvalbúmina (PV). Las microfotografías muestran colocalización de cKit (verde) y PV (rojo) en el estriado. La cuantificación indica que el 99% de las neuronas PV + son cKit +, mientras que solo el 18% de las células cKit + no son neuronas PV.

Fig. 5. La administración intraestriatal de 2nmol mPEN aumenta la expresión de ARNm de *Gdnf* en el estriado ipsilateral (sitio de inyección a las 2 horas frente al vehículo

(Veh)). El ARNm de *Fos* (un indicador de activación de las neuronas) también aumenta en el estriado estimulado por mPEN (ipsilateral) a las 2 horas. Sin embargo el lado contralateral no muestra evidencia de activación neuronal (*Fos*) y el nivel de ARNm *Gdnf* no cambia. Existe una alta correlación entre la expresión génica de *Fos* y *Gdnf* a las 2 horas. Los niveles de ARNm de *Gdnf* y *Fos* son significativamente más altos en el sitio de inyección (INJ, rojo) en comparación con el lado Sham (azul) en un mismo animal. El efecto estimulante de mPEN desaparece a las 6 horas. En este experimento, la anestesia induce una inactivación neuronal (caída de la expresión de *Fos* a las 6 horas), lo que podría ocultar un efecto más prolongado de mPEN sobre la expresión de *Gdnf*.

10

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Los autores de la presente invención han analizado las diferencias de transcriptoma existente entre las neuronas PV productoras de GDNF (en el estriado, ST) y otras neuronas PV sin GDNF (en el isocórtex próximo, CTX). Se usaron ratones transgénicos para capturar las neuronas PV fluorescentes tdTomato mediante separación celular activada por fluorescencia (FACS).

El análisis del transcriptoma basado en microarrays de células PV de ST y CTX y la validación cuantitativa RT-PCR contra la expresión de tejido entero permitió la selección de receptores de membrana, proteínas metabólicas y factores de transcripción que se expresan específicamente en interneuronas PV del estriado. Estos son excelentes candidatos cuya activación podría modular la producción de GDNF estriatal.

USOS MÉDICOS DE LA INVENCION

Un **primer aspecto** de la invención se refiere al uso de un agente modulador de la actividad de los genes *GPR83*, *KIT*, *TACR1*, *TACR3*, *MC3R*, *RARRES2*, *CRABP1*, *MOXD1*, *SPATA18*, y/o *LHX8*, o de las proteínas *GPR83*, *KIT*, *TACR1*, *TACR3*, *MC3R*, *RARRES2*, *CRABP1*, *MOXD1*, *SPATA18* y/o *LHX8* de ahora en adelante agente modulador de la invención, o cualquiera de sus combinaciones, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

Alternativamente se refiere a un agente modulador de la actividad de los genes *GPR83*, *KIT*, *TACR1*, *TACR3*, *MC3R*, *RARRES2*, *CRABP1*, *MOXD1*, *SPATA18*, y/o *LHX8* o de las proteínas *GPR83*, *KIT*, *TACR1*, *TACR3*, *MC3R*, *RARRES2*, *CRABP1*, *MOXD1*, *SPATA18* y/o *LHX8* para

su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa. En una realización preferida de este aspecto de la invención, la enfermedad neurodegenerativa es la EP.

El término “*Gpr83*” ó “G protein-coupled receptor 83” (también llamado en la literatura GIR o GPR72) como se usa aquí se refiere al receptor acoplado a proteína G-83, cual es el receptor específico del péptido PEN, derivado del péptido proSAAS (ver Gomes et al. 2016, Sci Signal. 2016 Apr 26;9(425):ra43. DOI: 10.1126/scisignal.aad0694).

A no ser que se indique lo contrario, cuando se utiliza en el presente documento el término “*Gpr83*”, se refiere tanto al gen como a la proteína GPR83 humana. En el contexto de la presente invención, “*Gpr83*” se define también por una secuencia de nucleótidos o polinucleótido, que constituye la secuencia codificante de la proteína “*Gpr83*”, y que comprendería diversas variantes procedentes de:

- a) moléculas de ácido nucleico que codifican un polipéptido que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 1,
- b) moléculas de ácido nucleico cuya cadena complementaria hibrida con la secuencia polinucleotídica de a),
- c) moléculas de ácido nucleico cuya secuencia difiere de a) y/o b) debido a la degeneración del código genético,
- d) moléculas de ácido nucleico que codifican un polipéptido que comprende la secuencia aminoacídica con una identidad de al menos un 80%, un 90%, un 95%, un 98% o un 99% con la SEQ ID NO: 1. en las que el polipéptido codificado por dichos ácidos nucleicos posee la actividad y las características estructurales de la proteína GPR83. Entre otras posibles secuencias nucleotídicas que codifican GPR83 se encuentra, pero sin limitarse, la SEQ ID NO: 2.

Gene ID: 10888

Localización del gen: 11q21

SEQ ID NO: 1

CTCCCTAGCAGCCTGGTGGGAGCAGAGATATAAAAGTGCTCCAACAAACCCGGAGCTGGC
 GTGCCGACCGCGGGCTGGTGGCGGGCGGC GCGGTGCTCCGCGCGTCCGGGCTCCCTGG
 CTCCTCGGGACGGCCTTGTATGCTGTGCGCCCCGCACCCCGGCTGCGCGCTCCGATCCC
 AGCGGGAGGGGACGCCCCGCCCGCAGGCTCCCAGGGGAGGGGTGGCTCCTGCAAATG
 GTCCCTCACCTCTTGCTGCTCTGTCTCCTCCCCTTGGTGGCAGCCACCGAGCCCCACGAG
 GGCCGGGCCGACGAGCAGAGCGCGGAGGGCGGCCCTGGCCGTGCCAATGCCTCGCACT
 TCTTCTTTGGAACAACACTACACCTTCTCCGACTGGCAGAACTTTGTGGGCAGGAGGCGCTA
 CGGCGCTGAGTCCCAGAACCCACGGTGAAAGCCCTGCTCATTGTGGCTTACTCCTTCAT

CATTGTCTTCTCACTCTTTGGCAACGTCCTGGTCTGTGCATGTGCATCTTCAAGAACCAGCGAA
TGCCTCGGCCACCAGCCTCTTCATCGTCAACCTGGCAGTTGCCGACATAATGATCACGCT
GCTCAACACCCCCTTCACTTTGGTCATCATGCACCCCTTCAAACCCCGGATCTCAATCACA
AAGGGTGTATCTACATCGCTGTGCATCTGGACCATGGCTACGTTCTTTTCACTCCCACATG
5 CTATCTGCCAGAAATTATTTACCTTCAAATACAGTGAGGACATTGTGCGCTCCCTCTGCCTG
CCAGACTTCCCTGAGCCAGCTGACCTCTTCTGGAAGTACCTGGACTTGGCCACCTTCATCC
TGCTCTACATCCTGCCCTCCTCATCATCTCTGTGGCCTACGCTCGTGTGGCCAAGAACT
GTGGCTGTGTAATATGATTGGCGATGTGACCACAGAGCAGTACTTTGCCCTGCGGCGCAA
AAAGAAGAAGACCATCAAGATGTTGATGCTGGTGGTAGTCTCTTTGCCCTCTGCTGGTTC
10 CCCCTCAACTGCTACGTCTCCTCCTGTCCAGCAAGGTCATCCGCACCAACAATGCCCTCT
ACTTTGCCTTCCACTGGTTTGCCATGAGCAGCACCTGCTATAACCCCTTCATATACTGCTG
GCTGAACGAGAACTTCAAGATTGAGCTAAAGGCATTACTGAGCATGTGTCAAAGACCTCCC
AAGCCTCAGGAGGACAGGCCACCCTCCCCAGTTCCTTCTTCCAGGGTGGCCTGGACAGAG
AAGAATGATGGCCAGAGGGCTCCCCTTGCCAATAACCTCCTGCCACCTCCCAACTCCAG
15 TCTGGGAAGACAGACCTGTGCATCTGTGGAACCCATTGTGACGATGAGTTAGAAGAGGTTG
GGAAGAGGGAGTGGGAGGGGTCTGTCTCCACCTGAGGCAGGGAAAGAGAGCCTATTCTC
ACACATGATCTTCAAGAGTGTGGAACACACTCCTGCAGAAGCTGTAGGACTCTTGAATTC
CTAGGAAACTGTCCAGCCTCCTAGCCCCATGTGATGTGAAAATAAAAGGCACCACCAACT
AGACATGTGTTCAATAATCCCATCTAAGAAACACTGGGAGGCACAGCAGCCTGTATCTCT
20 GAGGAAGAGGAGCGAGGACAACGTTGGCCAGATGGGGGCTGAATCATTCAACTGCCTC
CATCTGTGGGGCAGCTGCTGCCTTACAGCCCTTCTACTGCTGAGCATCCCTAAGGGAGA
CCTAAATCATACTTTGGGTGTGGTGACCCAGATGCACAGAGCTCTGCTTGAAACAGGTACA
CGGGCCAGGGAAATGCCAGCAAGCCAGAGCGGGCGTGGAGATTTTTATGCCTCACTTTCT
GGAGTCACTGGGCCATGATGAATCATAAGTCTTCAGTGGCCTAGCAATATCCAGATAAGAA
25 AGGACCAACTTGGGTTCTTAAAACAAAGGGAAATTATTATTGCCACTTAGAAAAATTCAGA
AAAGCACACACTCACATACACACACAAAATCACTCTCTTATCCCATCCATTTGTGATAAC
ATCTGTGAACATGCTGTGGCTCTATTTGCAACATTTTCTTCTGTGTGTGATTGTGTGCAT
GTGTGCATGACCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGGAGATGGAATCTCGCTCTGTCACC
CAGGTTGGAGTTCAGTGGCACAATCTCGGCTCACTGCAAGCTCTGCCTCCAGGTTTCATG
30 CCGTTCTCCTGCCTCAGCCTCCCTAGTAGCTGGGACTACAGGTGCCCGCCACCATGCCCG
GCTAATCTTTTGCATTTTTAGTAGAGACGGGGTTTACCAGTGTAGCCAGGATGGTCTCGA
TCTCCTGACCTCGTATCCACCTGCCTAGGCCTCCCAAAGTGTGGGATTACAGGCGTGA
GCCACCCCGCCCGGCCCTTTTTTTTTTCAATTTATACTTTTTTCAATTTAGATTGTAATGATTAACAG
AAACAGGGGTACCTTTCCAGGGGTGTCCACCAGAAGAGTTGAAGAAGAGGTGAGAAGAT
35 CCCAAGGTGAAGCCTGTCACCACGCAGACAGAAGTCCCCCTATTGTAGACAGTGGTGGG
AAGGGCCTGGCTCACATGCCCTCCTTAGAGGCAGCCTCAAGATGAACCAGGGAATCAAA
CTCAACCAGGAGGCATGATTCTTCTCTCCTGCAATTGCACAAAACAAGTGGTGGTGAAA
CATTGTTCTGTTTTACAAGAGATGAGGGAGCAGGCTTTCCAATATGCTGGAAGTAATTGT
GCTTAGACACCTCATCCTCCCAAGCTGTCTAGAAAGGCCATTTCTGCTGTGTTGTCTAAATAA
40 TGAGGGTTTTTTTACACCATTTCTCAAAGGAGATTGCTGTCAACATCATTTTGGTGGTTC
AGGTGTAACCTTCACTTACAGAACTTATGCATCCTTAAGAGATCTCAATTCTTAAGGGTCT
AACTTGCCAGAGAAATCTCATTCCAGGGACTGATTGTTTTATCACCTTCTGTCTGGTCCCTG
AGTGACTCACTGTGTACCCAGAAAAGAGACCTGTGAGGCAGAATCGAGCTTAATTCACCT
GCTCTAAACAATTGTTACTGACACACTGCTTTTAGGTTTTTCTTCTAGCACCAGATAAACTCT
45 GAAATCAAAGCATGGATATGAGCTCAGTAGGAAACTAAGGTTTTGAGGGAGAAAGAGTTTGT
CACTTAGACCTCTTGGCTGTAACTGAACTGAACTTGCTCACATCATCTGCTTCCCTGTAA
TGAACATGAGGGTTCTTTATCCTAGTTTCTATTTATGAAGATGGTTGAAAATTTTCAAGACA
CAAGATTTTGAACACTCACTGAATTATGGGCAAACCATGACTTTTCAATGGGCAGACAGAGT
CTTCTAAGCCCACAGGGATCCCCAGATGGATTTTTTCAAGGACAAATGGCTCATGTGCCTGTA

CTTATTGTCTCTGTGGTGTGTCAAGAAGTAGCTAATGGTTTCATCTGAAAGCTGCCATAGAA
 ATTCTGTGAACCAGAATGAGACAAGGCAGCAGGCATACAGAAGGTTTGTCTGCTCTGGG
 AAGCATGGAGGATGTTGTACTIONACTCCTCTCTGAGGGTGTCTAGGAATACAGAAGCTCCT
 TGACTTACATCTCAATAAACCCATCGTAAGTCCAAAATATTGGAAGTTGAAAATGCATTGAA
 5 TACACCCAACCTACTGAACATCGTAGCTTAGCCAAGCCTACCTTAAATGCTCTGAGAACAC
 TTATATTAGCCTACAGCTGGGAAAAATCATTAAACACAAAGCCTATCTTCTAATGAAGTATG
 GAATATCTCATGTAATTTATTGAATACTGTACTGAAGGTGAAAACCAGAATGGTTGTATGGA
 TATGCGAAGTATGGTTTCTACTGAATGTGTATTGCTTTCCCATCATCATAAAAATTTTAAAAA
 TCCTAAGTTGAATCATTGTTAGTCCGGGACCTTCAGTACTGCCAAGTCCCAGAGAAAACCC
 10 TTTTACTCTGGGGAGAACCCACTGATGGCTCATTAGATCTGTCCCTTCCCCGAGGTCCGTG
 TGTGACTTTGAGCAAAAAGTGACTTCTTTTTGTGAATGAAAATTTGTGAACTTGAGTTTTT
 CCAATGTGCTGTAAAGTGTTTTATTGTAATTGCTCATCTCAATAAAAATTTACTTCAGGTTTG
 TGGACTGTG

SEQ ID NO: 2

15 M V P H L L L L C L L P L V R A T E P H E G R A D E Q S A E A L A V P N A S H F F S W N N Y T F S D W Q N F V G R R R Y G
 A E S Q N P T V K A L L I V A Y S F I I V F S L F G N V L V C H V I F K N Q R M H S A T S L F I V N L A V A D I M I T L L N T P F T L V I
 M H P L K P R I S I T K G V I Y I A V I W T M A T F F S L P H A I C Q K L F T F K Y S E D I V R S L C L P D F P E P A D L F W K Y L D
 L A T F I L L Y I L P L L I S V A Y A R V A K K L W L C N M I G D V T T E Q Y F A L R R K K K K T I K M L M L V V L F A L C W F P
 L N C Y V L L L S S K V I R T N N A L Y F A F H W F A M S S T C Y N P F I Y C W L N E N F R I E L K A L L S M C Q R P P K P Q E
 20 D R P P S P V P S F R V A W T E K N D G Q R A P L A N N L L P T S Q L Q S G K T D L S S V E P I V T M S

El término "*Kit*" (también llamado en la literatura PBT, C-Kit, CD117 o SCFR) o KIT como se
 usa aquí, se refiere al receptor de factor de crecimiento de mastocitos / células madre ("Stem
 cell factor receptor" SCFR), también conocido como proto-oncogén c-Kit o de proteína tirosina
 25 quinasa Kit o CD117, es un receptor-proteína tirosina quinasa que en seres humanos está
 codificada por el gen *KIT*, y en roedores por el gen *Kit*. C-kit se identificó por primera vez como
 el homólogo celular de la v-kit de oncogén viral del sarcoma felino. Esta proteína es un receptor
 transmembrana tipo 3 para MGF (factor de crecimiento de mastocitos, también conocido como
 factor de células madre). Las mutaciones en este gen están asociadas con tumores del
 30 estroma gastrointestinal, enfermedad de los mastocitos, leucemia mielóide aguda, y
 piebaldismo. Se han encontrado múltiples variantes de transcripción que codifican diferentes
 isoformas para este gen.

A no ser que se indique lo contrario, cuando se utiliza en el presente documento el término
 "*KIT*", se refiere tanto al gen como a la proteína KIT humana. En el contexto de la presente
 35 invención, "*KIT*" se define también por una secuencia de nucleótidos o polinucleótido, que
 constituye la secuencia codificante de la proteína "*KIT*", y que comprendería diversas variantes
 procedentes de:

a) moléculas de ácido nucleico que codifican un polipéptido que comprende la secuencia
 aminoacídica de la SEQ ID NO: 4,

b) moléculas de ácido nucleico cuya cadena complementaria hibrida con la secuencia polinucleotídica de a),

c) moléculas de ácido nucleico cuya secuencia difiere de a) y/o b) debido a la degeneración del código genético,

5 d) moléculas de ácido nucleico que codifican un polipéptido que comprende la secuencia aminoacídica con una identidad de al menos un 80%, un 90%, un 95%, un 98% o un 99% con la SEQ ID NO: 4. en las que el polipéptido codificado por dichos ácidos nucleicos posee la actividad y las características estructurales de la proteína KIT. Entre otras posibles secuencias nucleotídicas que codifican KIT se encuentra, pero sin limitarse, la SEQ ID NO: 3

10

Gene ID: 3815

Localización del gen: 4q12

SEQ ID NO: 3

ATCTGGGGGCTCGGCTTTGCCGCGCTCGCTGCACTTGGGCGAGAGCTGGAACGTGGACC
15 AGAGCTCGGATCCCATCGCAGCTACCGCGATGAGAGGCGCTCGCGGCGCCTGGGATTTT
CTCTGCGTTCTGCTCCTACTGCTTCGCGTCCAGACAGGCTCTTCTCAACCATCTGTGAGTC
CAGGGGAACCGTCTCCACCATCCATCCATCCAGGAAAATCAGACTTAATAGTCCGCGTGG
GCGACGAGATTAGGCTGTTATGCACTGATCCGGGCTTTGTCAAATGGACTTTTGAGATCCT
GGATGAAACGAATGAGAATAAGCAGAATGAATGGATCACGGAAAAGGCAGAAGCCACCAA
20 CACCGGCAAATACACGTGCACCAACAAACACGGCTTAAGCAATTCCATTTATGTGTTTGTTA
GAGATCCTGCCAAGCTTTTCCTTGTTGACCGCTCCTTGTATGGGAAAGAAGACAACGACAC
GCTGGTCCGCTGTCTCTCACAGACCCAGAAGTGACCAATTATCCCTCAAGGGGTGCCA
GGGGAAGCCTCTTCCCAAGGACTTGAGGTTTATTCTGACCCCAAGGCGGGCATCATGAT
CAAAGTGTGAAACGCGCCTACCATCGGCTCTGTCTGCATTGTTCTGTGGACCAGGAGGG
25 CAAGTCAGTGCTGTGCGAAAAATTCATCCTGAAAGTGAGGCCAGCCTTCAAAGCTGTGCCT
GTTGTGTCTGTGTCCAAAGCAAGCTATCTTCTTAGGGAAGGGGAAGAATTCACAGTGACGT
GCACAATAAAAGATGTGTCTAGTTCTGTGTACTCAACGTGGAAAAGAGAAAACAGTCAGAC
TAAACTACAGGAGAAATATAATAGCTGGCATCACGGTGACTTCAATTATGAACGTCAGGCA
ACGTTGACTATCAGTTCAGCGAGAGTTAATGATTCTGGAGTGTTTCATGTGTTATGCCAATAA
30 TACTTTTGGATCAGCAAATGTCACAACAACCTTGGAAAGTAGTAGATAAAGGATTCATTAATA
TCTTCCCATGATAAACACTACAGTATTTGTAAACGATGGAGAAAATGTAGATTTGATTGTT
GAATATGAAGCATTCCCCAAACCTGAACACCAGCAGTGGATCTATATGAACAGAACCTTCA
CTGATAAATGGGAAGATTATCCCAAGTCTGAGAATGAAAGTAATATCAGATACGTAAGTGAA
CTTCATCTAACGAGATTAAAAGGCACCGAAGGAGGCACTTACACATTCTAGTGTCCAATT

CTGACGTCAATGCTGCCATAGCATTTAATGTTTATGTGAATACAAAACCAGAAATCCTGACT
TACGACAGGCTCGTGAATGGCATGCTCCAATGTGTGGCAGCAGGATTCCCAGAGCCCACA
ATAGATTGGTATTTTTGTCCAGGAAGTGAAGCAGAGATGCTCTGCTTCTGTACTGCCAGTGG
ATGTGCAGACACTAACTCATCTGGGCCACCGTTTGGAAAGCTAGTGGTTCAGAGTTCTAT
5 AGATTCTAGTGCATTCAAGCACAATGGCACGGTTGAATGTAAGGCTTACAACGATGTGGGC
AAGACTTCTGCCTATTTTAACTTTGCATTTAAAGGTAACAACAAAGAGCAAATCCATCCCCA
CACCTGTTCACTCCTTTGCTGATTGGTTTCGTAATCGTAGCTGGCATGATGTGCATTATTG
TGATGATTCTGACCTACAAATATTTACAGAAACCCATGTATGAAGTACAGTGAAGGTTGTT
GAGGAGATAAATGGAAACAATTATGTTTACATAGACCCAACACAACCTTCCTTATGATCACAA
10 ATGGGAGTTTCCCAGAAACAGGCTGAGTTTTGGGAAAACCTGGGTGCTGGAGCTTTCCGG
GAAGGTTGTTGAGGCAACTGCTTATGGCTTAATTAAGTCAGATGCGGCCATGACTGTGCGCT
GTAAAGATGCTCAAGCCGAGTGCCCATTTGACAGAACGGGAAGCCCTCATGTCTGAACTC
AAAGTCCTGAGTTACCTTGGTAATCACATGAATATTGTGAATCTACTTGGAGCCTGCACCAT
TGGAGGGCCCACCTGGTCATTACAGAATATTGTTGCTATGGTGATCTTTTGAATTTTTTGA
15 GAAGAAAACGTGATTCATTTATTTGTTCAAAGCAGGAAGATCATGCAGAAGCTGCACTTTAT
AAGAATCTTCTGCATTCAAAGGAGTCTTCTGCAGCGATAGTACTAATGAGTACATGGACAT
GAAACCTGGAGTTTCTTATGTTGTCCCAACCAAGGCCGACAAAAGGAGATCTGTGAGAATA
GGCTCATACATAGAAAGAGATGTGACTCCCGCCATCATGGAGGATGACGAGTTGGCCCTA
GACTTAGAAGACTTGCTGAGCTTTTCTTACCAGGTGGCAAAGGGCATGGCTTTCTCGCCT
20 CCAAGAATTGTATTCACAGAGACTTGGCAGCCAGAAATATCCTCCTTACTCATGGTCCGAT
CACAAAGATTTGTGATTTTGGTCTAGCCAGAGACATCAAGAATGATTCTAATTATGTGGTTA
AAGGAAACGCTCGACTACCTGTGAAGTGGATGGCACCTGAAAGCATTTCAACTGTGTATA
CACGTTTGAAGTGACGTCTGGTCCTATGGGATTTTTCTTTGGGAGCTGTTCTCTTTAGGAA
GCAGCCCCTATCCTGGAATGCCGGTCGATTCTAAGTTCTACAAGATGATCAAGGAAGGCTT
25 CCGGATGCTCAGCCCTGAACACGCACCTGCTGAAATGTATGACATAATGAAGACTTGCTGG
GATGCAGATCCCCTAAAAGACCAACATTCAAGCAAATTGTTTCAGCTAATTGAGAAGCAGA
TTTCAGAGAGCACCAATCATATTTACTCCAACCTTAGCAAACCTGCAGCCCCAACCGACAGAA
GCCCCGTGGTAGACCATTCTGTGCGGATCAATTCTGTGCGCAGCACCGCTTCCTCCTCCCA
GCCTCTGCTTGTGCACGACGATGTCTGAGCAGAATCAGTGTGGGTCACCCCTCCAGGA
30 ATGATCTCTTCTTTTGGCTTCCATGATGGTTATTTTCTTTTCTTTCAACTTGCATCCAACCTCC
AGGATAGTGGGCACCCCACTGCAATCCTGTCTTTCTGAGCACACTTTAGTGGCCGATGATT
TTTGTATCAGCCACCATCCTATTGCAAAGGTTCCAACCTGTATATATTCCAATAGCAACGT
AGCTTCTACCATGAACAGAAAACATTCTGATTTGGAAAAAGAGAGGGAGGTATGGACTGGG
GGCCAGAGTCCTTTCCAAGGCTTCTCCAATTCTGCCAAAAAATATGGTTGATAGTTTACCTG
35 AATAAATGGTAGTAATCACAGTTGGCCTTCAGAACCATCCATAGTAGTATGATGATACAAGA
TTAGAAGCTGAAAACCTAAGTCCTTTATGTGGAAAACAGAACATCATTAGAACAAAGGACAG
AGTATGAACACCTGGGCTTAAGAAATCTAGTATTTTCATGCTGGGAATGAGACATAGGCCAT

GAAAAAATGATCCCCAAGTGTGAACAAAAGATGCTCTTCTGTGGACCACTGCATGAGCTT
TTATACTACCGACCTGGTTTTTAAATAGAGTTTGCTATTAGAGCATTGAATTGGAGAGAAGG
CCTCCCTAGCCAGCACTTGTATATACGCATCTATAAATTGTCGGTGTTACATATTTGAGGG
GAAAACACCATAAGGTTTTCGTTTTCTGTATAACAACCCTGGCATTATGTCCACTGTGTATAGAA
5 GTAGATTAAGAGCCATATAAGTTTGAAGGAAACAGTTAATACCATTTTTTAAGGAAACAATAT
AACCACAAAGCACAGTTTGAACAAAATCTCCTCTTTTAGCTGATGAACTTATTCTGTAGATT
CTGTGGAACAAGCCTATCAGCTTCAGAATGGCATTGTACTCAATGGATTTGATGCTGTTTGA
CAAAGTACTGATTCACTGCATGGCTCCCACAGGAGTGGGAAAACACTGCCATCTTAGTTT
GGATTCTTATGTAGCAGGAAATAAAGTATAGGTTTAGCCTCCTTCGCAGGCATGTCCTGGA
10 CACCGGGCCAGTATCTATATATGTGTATGTACGTTTGTATGTGTGTAGACAAATATTTGGAG
GGGTATTTTTGCCCTGAGTCCAAGAGGGTCCTTTAGTACCTGAAAAGTAACTTGGCTTTCAT
TATTAGTACTGCTCTTGTCTTTTACATAGCTGTCTAGAGTAGCTTACCAGAAGCTTCCAT
AGTGGTGCAGAGGAAGTGAAGGCATCAGTCCCTATGTATTTGCAGTTCACCTGCACTTAA
GGCACTCTGTTATTTAGACTCATCTTACTGTACCTGTTCCCTTAGACCTTCCATAATGCTACT
15 GTCTCACTGAAACATTTAAATTTTACCCTTTAGACTGTAGCCTGGATATTATTCTTGTAGTTT
ACCTCTTTAAAAACAAAACAAAACAAAACAAAAAACTCCCCTTCCCTCACTGCCCAATATAAA
AGGCAAATGTGTACATGGCAGAGTTTGTGTGTTGTCTTGAAAGATTCAGGTATGTTGCCTTT
ATGGTTTCCCCCTTCTACATTTCTTAGACTACATTTAGAGAAGTGTGGCCGTTATCTGGAAG
TAACCATTTGCACTGGAGTTCTATGCTCTCGCACCTTCCAAAGTTAACAGATTTTGGGGTT
20 GTGTTGTCACCCAAGAGATTGTTGTTTGCATACTTTGTCTGAAAAATTCCTTTGTGTTTCTA
TTGACTTCAATGATAGTAAGAAAAGTGGTTGTTAGTTATAGATGTCTAGGTACTTCAGGGGC
ACTTCATTGAGAGTTTTGTCTTGGATATTCTTGAAAGTTTATATTTTTATAATTTTTTCTTACA
TCAGATGTTTCTTTGCAGTGGCTTAATGTTTGAATTATTTTGTGGCTTTTTTTGTAAATATT
GAAATGTAGCAATAATGTCTTTTGAATATTCCAAGCCCATGAGTCCTTGAAAATATTTTTTA
25 TATATACAGTAACTTTATGTGTAAATACATAAGCGGCGTAAGTTTAAAGGATGTTGGTGTTC
CACGTGTTTTATTCTGTATGTTGTCCAATTGTTGACAGTTCTGAAGAATTCTAATAAAATGT
ACATATATAAATCAAAAAAAAAAAAAAAAAA

SEQ ID NO:4

MRGARGAWDFLCVLLLLLRVQTGSSQPSVSPGEPSPPSIHPGKSDLIVRVGDEIRLLCTDPGFV
30 KWTFEILDETENENKQNEWITEKAEATNTGKYTCTNKHGLSNSIYVFVRDPAKLFLVDRSLYGKE
DNDTLVRCPLTDPEVTNYSKGCQKPLPKDLRFIPDPKAGIMIKSVKRAYHRLCLHCSVDQEG
KSVLSEKFIKVRPAFKAVPVVSVSKASYLLREGEEFTVTCTIKDVSSSVYSTWKRENSQTKLQE
KYNSWHHGDFNYERQATLTISSARVNDSGVFMCIYANNTFGSANVTTTLEVVDKGFNIFPMINT
TVFVNDGENVDLIVEYEAFPKPEHQQWIYMNRTFTDKWEDYPKSENESENIRYVSELHLTRLKG
35 TEGGTYTFLVSNSDVNAIAFNVYVNTKPEILTYDRLVNGMLQCVAAGFPEPTIDWYFCPGTEQ
RCSASVLPVDVQTLNSSGPPFGKLVVQSSIDSSAFKHNGTVECKAYNDVGKTSAYFNFAFKGN

NKEQIHPHTLFTPLLIGFVIVAGMMCIIVMILTYKYLQKPMYEVQWKVVEEINGNNYVYIDPTQLP
 YDHKWEFPRNRLSFGKTLGAGAFGKVVVEATAYGLIKSDAAMTVAVKMLKPSAHLTEREALMSE
 LKVL SylGNHMNIVNLLGACTIGGPTLVITEYCCYGDLLNFLRRKRDSFICSKQEDHAEAAALYKN
 LLHSSKSSCSDSTNEYMDMKPGVSYVVPTKADKRRSVRIGSYIERDVTPAIMEDELALDLEDL
 5 LSFSYQVAKGMAFLASKNCIHRDLAARNILLTHGRITKICDFGLARDIKNDSNYVVKGNARLPVK
 WMAPESIFNCVYTFESDVWSYGIFLWELFSLGSSPYGMPVDSKFYKMIKEGFRMLSPEHAPA
 EMYDIMKTCWDADPLKRPTFKQIVQLIEKQISESTNHIYSNLANCSPNRQKPVVDHNSVRINSVGS
 TASSSQPLLHDD

El término "*TACR1*" ó "*tachykinin receptor 1*" (también llamado en la literatura SPR; NK1R;
 10 NKIR; TAC1R) como se usa aquí se refiere a un gen que pertenece a una familia de genes de
 receptores de taquicinina. Estos receptores de taquicinina se caracterizan por interacciones
 con proteínas G y contienen siete regiones transmembranas hidrofóbicas. Este gen codifica el
 receptor para la sustancia P y la neuroquinina 1.

A no ser que se indique lo contrario, cuando se utiliza en el presente documento el término
 15 "*TACR1*", se refiere tanto al gen como a la proteína "*TACR1*" humana. En el contexto de la
 presente invención, *TACR1* se define también por una secuencia de nucleótidos o
 polinucleótido, que constituye la secuencia codificante de la proteína *TACR1*, y que
 comprendería diversas variantes procedentes de:

a) moléculas de ácido nucleico que codifican un polipéptido que comprende la secuencia
 20 aminoacídica de la SEQ ID NO: 6,

b) moléculas de ácido nucleico cuya cadena complementaria hibrida con la secuencia
 polinucleotídica de a),

c) moléculas de ácido nucleico cuya secuencia difiere de a) y/o b) debido a la degeneración del
 código genético,

25 d) moléculas de ácido nucleico que codifican un polipéptido que comprende la secuencia
 aminoacídica con una identidad de al menos un 80%, un 90%, un 95%, un 98% o un 99% con
 la SEQ ID NO: 6. en las que el polipéptido codificado por dichos ácidos nucleicos posee la
 actividad y las características estructurales de la proteína *TACR1*. Entre otras posibles
 secuencias nucleotídicas que codifican *TACR1* se encuentra, pero sin limitarse, la SEQ ID NO:

30 5

Gene ID: 6869

Localización del gen: 2p12

SEQ ID NO: 5

AGCTGAGCAACCCGAACCGAGAGGTGCCCGCGAAACTGCAGGCGGCGGCAGCGGCAGC
AAAAGAGAAGGAAAAATCTCCAGCTGGATACGAAGCTCCAGAATCCTGGCCATAGGCTCA
GAACTTTTACAGGTCGCGCTGCAATGGGCCCCCACTTCGCTCCTAAGTCCTCACGCAGCA
CAGGGCTTTGCCTTTCCCTGCGGAGGAAGGAGAAATAGGAGTTGCAGGCAGCAGCAGGT
5 GCATAAATGCGGGGGATCTCTTGCTTCCCTAGAACTGTGACCGGTGGAATTTCTTTCCCTTT
TTCAGTTTACCGCAAGAGAGATGCTGTCTCCAGACTTCTGAACTCAAACGTCTCCTGAAGC
TTGAAAGTGGAGGAATTCAGAGCCACCGCGGGCAGGCGGGCAGTGCATCCAGAAGCGTT
TATATTCTGAGCGCCAGTTCAGCTTTCAAAAAGAGTGCTGCCCAGAAAAAGCCTTCCACCC
TCCTGTCTGGCTTTAGAAGGACCCTGAGCCCCAGGCGCCAGCCACAGGACTCTGCTGCAG
10 AGGGGGGTTGTGTACAGATAGTAGGGCTTTACCGCCTAGCTTCGAAATGGATAACGTCCT
CCCGGTGGACTCAGACCTCTCCCCAAACATCTCCACTAACACCTCGGAACCCAATCAGTTC
GTGCAACCAGCCTGGCAAATTGCCTTTGGGCAGCTGCCTACACGGTCATTGTGGTGACC
TCTGTGGTGGGCAACGTGGTAGTGATGTGGATCATCTTAGCCACAAAAGAATGAGGACA
GTGACGAACTATTTTCTGGTGAACCTGGCCTTCGCGGAGGCCTCCATGGCTGCATTCAATA
15 CAGTGGTGAACCTCACCTATGCTGTCCACAACGAATGGTACTACGGCCTGTTCTACTGCAA
GTTCCACAACCTTCTTTCCCATCGCCGCTGTCTTCGCCAGTATCTACTCCATGACGGCTGTG
GCCTTTGATAGGTACATGGCCATCATAACATCCCCTCCAGCCCCGGCTGTCAGCCACAGCC
ACCAAAGTGGTCATCTGTGTCATCTGGGTCTGGCTCTCCTGCTGGCCTTCCCCCAGGGC
TACTACTCAACCACAGAGACCATGCCCAGCAGAGTCGTGTGCATGATCGAATGGCCAGAG
20 CATCCGAACAAGATTTATGAGAAAGTGTACCACATCTGTGTGACTGTGCTGATCTACTTCCT
CCCCCTGCTGGTGAATTGGCTATGCATACACCGTAGTGGGAATCACACTATGGGCCAGTGA
GATCCCCGGGGACTCCTCTGACCGCTACCACGAGCAAGTCTCTGCCAAGCGCAAGGTGGT
CAAAATGATGATTGTCGTGGTGTGCACCTTCGCCATCTGCTGGCTGCCCTTCCACATCTTC
TTCCTCCTGCCCTACATCAACCCAGATCTCTACCTGAAGAAGTTTATCCAGCAGGTCTACCT
25 GGCCATCATGTGGCTGGCCATGAGCTCCACCATGTACAACCCCATCATCTACTGCTGCCTC
AATGACAGGTTCCGTCTGGGCTTCAAGCATGCCTTCCGGTGTGCCCCCTTCATCAGCGCC
GGCGACTATGAGGGGCTGGAAATGAAATCCACCCGGTATCTCCAGACCCAGGGCAGTGTG
TACAAAGTCAGCCGCCTGGAGACCACCATCTCCACAGTGGTGGGGGCCACGAGGAGGA
GCCAGAGGACGGCCCCAAGGCCACACCCTCGTCCCTGGACCTGACCTCCAACCTGCTCTTC
30 ACGAAGTGACTCCAAGACCATGACAGAGAGCTTCAGCTTCTCCTCCAATGTGCTCTCCTAG
GCCACAGGGCCTTTGGCAGGTGCAGCCCCCACTGCCTTTGACCTGCCTCCCTTCATGCAT
GGAAATTCCCTTCATCTGGAACCATCAGAAACACCCTCACACTGGGACTTGCAAAAAGGGT
CAGTATGGGTTAGGGAAAACATTCCATCCTTGAGTCAAAAAATCTCAATTCTTCCCTATCTT
TGCCACCCTCATGCTGTGTGACTCAAACCAAATCACTGAACTTTGCTGAGCCTGTAAAATAA
35 AAGGTCGGACCAGCTTTTCCAAAAGCCCATTCCATTCTGGAAGTGACTTTGGCTGC
ATGCGAGTGCTCATTTCCAGGATGAATTCTGCAGCACAGCTGCGGACCCGGAAGACTCATTT
TCCTGGAGCCCCGTGTTACTTCAATAAAGTTATCTCAGATTAGCCTCCTGCAGCTGGAGGC

TCCTATCACCCCAGCCTACGCTTGACAGGGTGAACAAAAGAAGGCACCACATAACATCTAA
ATGAAAAATTTAGCCCTGTCTTCTAAGCATCTGTGAAAAGAAACATATGTATTCCCCTTTTTG
GCATCTCAGTATTTTCAGTACATTTATACATCATGAGATTGAGAACCTCGGGCTTCCACATTA
TGTCCCCGGTGACTGTCCTGAGCAGCCGACGCAAGCAGAATATGTCCACTGATACCTGCT
5 AGTTCTCTTACAGACCAGGAATTGGGAGACTTGCACTACATTTAATGTGTAGTTGACCCTCT
TTTCCTACTTGTAACAAGGGGACTGAACTAGATAATCTAAGTGTTCCCTTCGAATCTTAACA
TCCCGTGGTTCAAGGATTGTATGAGTTTTTTGTTTGTTTTACAAAAAAAAACAAAACGAAGA
ATAAAAGAATAGAAAAGAATAGGAGCAGTGAGTCTTGTAACATAACCCAGTTCCTGGAGA
TGTAGCAACTGCTAAGGCCATCTGTAACATCCATCTCAGACATTCTCCGATTTATCTTAAA
10 ATCCTGAGTACATTCCTTCTCATGGAAGGTTTTGGCTTTTGACAGAGCAGAGGACTTCATG
CCAAGGCCTGCATCCATCCAGCTTTAGCAGGCAGAATTCATAGCTGCAGAACACTGTCAG
AGAAGACAAATGTGGGCTCCCTGCTTTAACCTTTTGGGTATTTTAGGGTGGGGGCCCTAAC
CTTCATTCTTAGTTTTACTAGCATCGTGCTCATATGTGCGACAAGCAAGAAGGCTGCACT
TTGCAGCTGCACTTCTGGGAAGAGGGCATCTTGATCTTCCCTTCAGACTCTCTGAATGTC
15 TCCTCCCTGCTCCATGGCTTTGCCAGCTTCCTGTCTCTAAGGGGTAGAATGACTCATCAAC
CCTAAAGGACAGTCAGTCTTCCAAGAGCCATGAACTGAATGCTTTATATCCTAATTTAGATT
TAGAGTTTCCAGAAGGTGAGCATGCAGTTTTGTTTTGTTTTTTTTCTGTCTCCCAAATCTGT
GTTTTTCCAGATATGGCTGGAAGCAGAAGCTTCATGTAACATCCATGAATGTCTCCTGGT
AGTTTGCATAATGGATGCACATGTGCCGCATCCATAACATTAAGGGGAGAATAATGCATGG
20 TTTACAGCCTTTGCCAGCCCTGCTGGCTCTAATTCTACCAGGGCATCCACAGGCCTGGGG
GAAGAAGAAACAGTATAAGCCAGAAAACCTCAAGAACTACATTCTCTAAAGCAGCATGGAA
AGTTTTAAATAAACTAAGTGAAGCCAGATCATTGCAGATATATAAATGGAAGACAAAATTA
GAAGCAACAAAAGTTAGTGCCCTAAGCATTAGTCATACTTCCAATAGAGAATCTTGCTGTGT
ATGGATTACTCACTTTGGAAGAATGTAAGAGCTAACATGATTATGAGAAGTACCTGAGAAG
25 ATGGTGTCAAGAAGTTGGGGACACCCCATCTATGGAAGAGAAGGTTAGAGTTGAGCTCAA
CGAGGATTAAGTGCCTCCTCTGGACTTTGCCCTGAACTGGGAACACACAGCCCCTG
CAGCTCTTGAAGAGCCTACCTTATTGGCCATCACTAACTAACTCACCAGTCCTAGTGAGTC
TAAGCTGCCCAGCAGTCTTGGAGGCATCTGAGAGGACAGATTCTCCACAGAATTCTAAAAA
CCCACACTCAACATGGGCAGTCAAGCCAAAGACTGGGACCTTTGGAGAGCCTCTGGAATG
30 AGAGTTCTCTGGGGTACTTCCAAAGGGAGCTGGCAGTCAGTCCAGGGGACCTAAAGGAAT
TTGGTTGAACAGTATCATCTCTGTGCATAGTAAGAGGGAATGTTGGGTGGTCCGGGCAGTT
TCCAATATGGCAAAGCATCTGCTTGGACAGTGCCAGCAAGCCTTCCTCTGACCCAGTCTCC
AATGTCCACTAACTTATAAAAATGTCATCAACTCCCACATGTAAGAAACACCATGATTTGTA
CTGTGCATGGGTCACATTCTTATTCTAGAAAATGCATCACCCCTGTGTTTATCCAAGTGTGTTT
35 ACTTGGTGTAAATGTCCAGTAGTAATAGAATATGAAATATCAAGGAACCATCTTTGTTACGTG
ACTTCCAAAATGTGAGATCTCATTGCTGTCACTGTGATATTTGATTGTGTGAATCTCTTCCT
CCTCTTCCTCCTCATGCTTTCTCAGGGAGGAGCCCTGATGTATATCATGAACTCACAGTTC

CTAGACCACAGTAATTGAGGGGCGGTGGGGGGGCCTTTATCGGAGAAGCTAGAGAACAA
 GAGTCCTTCTCCTCCTTATCCCCAACAGGACACTAAGAGACAAGGACTGAGTGGAAATCCT
 GGAGAAAGGGGACTCAGGAACTGACCTCATTGGCCTGATTTGTGAGGAGAGGAGTATAAG
 TGGAGAGGGGCCATTCTGAGGTTTCCGTGTTTTCCAGCCTGGTCTCCTGGAAAGAATCTT
 5 TATACAGAAATAAAGTATGTGTTTCACTCAAAAAAAAAAAAAAAAAA

SEQ ID NO: 6

MDNVLPVDSLSPNISTNTSEPNQFVQPAWQIVLWAAAYTVIVVTSVVGNNVVMWILAHKRMR
 TVTNYFLVNLAFAEASMAAFNTVVNFTYAVHNEWYYGLFYCKFHNFFPIAAVFASIYSMTAVAF
 DRYMAIIHPLQPRLSATATKVVICVIWWLALLLAFPQGYSTTETMPSRVVCMIEWPEHPNKIYE
 10 KVYHICVTVLIYFLPLLIGYAYTVVGITLWASEIPGDSSDRYHEQVSAKRKVVKMMIVVCTFAI
 CWLPFHIFLLPYINPDLYLKKFIQQVYLAIMWLAMSSTMYNPIIYCCLNDRFRLGFKHAFRCPPF
 ISAGDYEGLEMKSTRYLQTQGSVYKVSRLTISTVGAHEEPEPDKATPSSLDLTSNCSSR
 SDSKTMTESFSFSSNVLS

El término "*TACR3*" ó "*tachykinin receptor 3*" (también llamado en la literatura NKR; HH11;
 15 NK3R; NK-3R; TAC3RL) como se usa aquí se refiere a un gen que pertenece a una familia de
 genes que funcionan como receptores de taquicininas. Las afinidades del receptor se
 especifican por variaciones en el extremo 5' de la secuencia. Los receptores pertenecientes a
 esta familia se caracterizan por interacciones con proteínas G y 7 regiones transmembrana
 hidrofóbicas. Este gen codifica el receptor neuroquinina-3 de taquicinina, también denominada
 20 neuroquinina B.

A no ser que se indique lo contrario, cuando se utiliza en el presente documento el término
 "*TACR3*", se refiere tanto al gen como a la proteína "*TACR3*" humana. En el contexto de la
 presente invención, *TACR3* se define también por una secuencia de nucleótidos o
 polinucleótido, que constituye la secuencia codificante de la proteína *TACR3*, y que
 25 comprendería diversas variantes procedentes de:

- a) moléculas de ácido nucleico que codifican un polipéptido que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 8,
- b) moléculas de ácido nucleico cuya cadena complementaria hibrida con la secuencia polinucleotídica de a),
- 30 c) moléculas de ácido nucleico cuya secuencia difiere de a) y/o b) debido a la degeneración del código genético,
- d) moléculas de ácido nucleico que codifican un polipéptido que comprende la secuencia aminoacídica con una identidad de al menos un 80%, un 90%, un 95%, un 98% o un 99% con

la SEQ ID NO: 8. en las que el polipéptido codificado por dichos ácidos nucleicos posee la actividad y las características estructurales de la proteína TACR3. Entre otras posibles secuencias nucleotídicas que codifican TACR3 se encuentra, pero sin limitarse, la SEQ ID NO: 7

5 Gene ID: 6870

Localización del gen: 4q24

SEQ ID NO: 7

ATTGCAGTATCTTTCAGCTTCCAGTCTTATCTGAAGACTCCGGCACCAAAGTGACCAGGAG
GCAGAGAAGAACTTCAGAGGAGTCTCGTCTTGGGCTGCCCGTGGGTGAGTGGGAGGGTC
10 CGGGACTGCAGACCGGTGGCGATGGCCACTCTCCCAGCAGCAGAAACCTGGATAGACGG
GGGTGGAGGCGTGGGTGCAGACGCCGTGAACCTGACCGCCTCGCTAGCTGCCGGGGCG
GCCACGGGGGCAGTTGAGACTGGGTGGCTGCAACTGCTGGACCAAGCTGGCAACCTCTC
CTCCTCCCCTTCCGCGCTGGGACTGCCTGTGGCTTCCCCCGCGCCCTCCCAGCCCTGGG
CCAACCTCACCAACCAGTTCGTGCAGCCGTCTGGCGCATCGCGCTCTGGTCCCTGGCGT
15 ATGGTGTGGTGGTGGCAGTGGCAGTTTTGGGAAATCTCATCGTCATCTGGATCATCCTGG
CCCACAAGCGCATGAGGACTGTCACCAACTACTTCCCTTGTGAACCTGGCTTTCTCCGACGC
CTCCATGGCCGCCTTCAACACGTTGGTCAATTTTCTACGCGCTTCATAGCGAGTGGTAC
TTTGGCGCCAATACTGCCGCTTCCAGAACTTCTTTCCTATCACAGCTGTGTTCCGCCAGCA
TCTACTCCATGACGGCCATTGCGGTGGACAGGTATATGGCTATTATTGATCCCTTGAAACC
20 CAGACTGTCTGCTACAGCAACCAAGATTGTCATTGGAAGTATTTGGATTCTAGCATTCTAC
TTGCCTTCCCTCAGTGTCTTTATTCCAAAACCAAAGTCATGCCAGGCCGTA CTCTGCTTT
GTGCAATGGCCAGAAGGTCCCAAACAACATTTCACTTACCATATTATCGTCATTATACTGGT
GTACTGTTTCCATTGCTCATCATGGGTATTACATACACCATTGTTGGAATTACTCTCTGGG
GAGGAGAAATCCCAGGAGATACCTGTGACAAGTATCATGAGCAGCTAAAGGCCAAAAGAA
25 AGGTTGTCAAATGATGATTATTGTTGTCATGACATTTGCTATCTGCTGGCTGCCCTATCAT
ATTTACTTCATTCTCACTGCAATCTATCAACAATAAATAGATGGAAATACATCCAGCAGGT
CTACCTGGCTAGCTTTTGGCTGGCAATGAGCTCAACCATGTACAATCCCATCATCTACTGC
TGTCTGAATAAAAGATTTGAGCTGGCTTCAAGAGAGCATTTGCTGGTGTCTTTTTCATCAA
AGTTTCCAGCTATGATGAGCTAGAGCTCAAGACCACCAGGTTTTCATCCAAACCGGCAAAGC
30 AGTATGTACACCGTGACCAGAATGGAGTCCATGACAGTCGTGTTTGACCCCAACGATGCA
GACACCACCAGGTCCAGTCGGAAGAAAAGAGCAACGCCAAGAGACCCAAGTTTCAATGGC
TGCTCTCGCAGGAATTCCAAATCTGCCTCCGCCACTTCAAGTTTCATAAGCTCACCCCTATAC
CTCTGTGGATGAATATTCTTAATTCCATTTCTGAGGTAAAAGATTAGTGTGAGACCATCAT
GGTGCCAGTCTAGGACCCATTCTCCTATTTACCAGTCCTGTCCTATATACCCTCTAGAAAC

AGAAAGCAATTTTTAGGCAGCTATGGTCAAATTGAGAAAGGTAGTGTATAAATGTGACAAAG
ACACTAATAACATGTTAGCCTCCACCCAAAATAAAATGGGCTTTAAATTT

SEQ ID NO: 8

MATLPAAETWIDGGGGVGADAVNLTASLAAGAATGAVETGWLQLLDQAGNLSSSPSALGLPV
5 ASPAPSQPWANLTNQFVQPSWRIALWSLAYGVVAVAVLGNLIVIWILAHKRMRTVTNYFLVN
LAFSDASMAAFNTLVNFIYALHSEWYFGANYCRFQNFPPITAVFASIYSMTAIAVDRYMAIIDPLK
PRLSATATKIVIGSIWILAFLLAFPQCLYSKTKVMPGRTLQFVQWPEGPKQHFTYHIIVILVYCFP
LLIMGITYTIVGITLWGGEIPGDTCDKYHEQLKAKRKVVKMMIIVVMTFAICWLPYHIYFILTAIYQQ
LNRWKYIQQVYLASFWLAMSSTMYNPIIYCCLNKRFRAGFKRAFRWCPFIKVSSYDELELKTTR
10 FHPNRQSSMYTVTRMESMTVVFDPNDADTTRSSRKKRATPRDPSFNGCSRRNSKSASATSSF
ISSPYTSVDEYS

El término “*MC3R*” ó “*melanocortin 3 receptor*” (también llamado en la literatura MC3; OB20; OQTL; BMIQ9; MC3-R) como se usa aquí se refiere a un gen que codifica un receptor
15 acoplado a la proteína G para la hormona estimulante de melanocitos y la hormona
adrenocorticotrópica que se expresa en tejidos distintos de la corteza suprarrenal y los
melanocitos. Este gen se localiza en la misma región que el locus para la epilepsia neonatal
benigna. Ratones carentes de este gen han aumentado su materia grasa a pesar de una
disminución en la ingesta de alimentos, lo que sugiere que juega un papel en la regulación de
20 la homeostasis energética. En humanos, las mutaciones en este gen están asociadas a una
susceptibilidad a la obesidad.

A no ser que se indique lo contrario, cuando se utiliza en el presente documento el término
“*MC3R*”, se refiere tanto al gen como a la proteína “*MC3R*” humana. En el contexto de la
presente invención, *MC3R* se define también por una secuencia de nucleótidos o
25 polinucleótido, que constituye la secuencia codificante de la proteína *MC3R*, y que
comprendería diversas variantes procedentes de:

- a) moléculas de ácido nucleico que codifican un polipéptido que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 10,
- b) moléculas de ácido nucleico cuya cadena complementaria hibrida con la secuencia
30 polinucleotídica de a),
- c) moléculas de ácido nucleico cuya secuencia difiere de a) y/o b) debido a la degeneración del código genético,

d) moléculas de ácido nucleico que codifican un polipéptido que comprende la secuencia aminoacídica con una identidad de al menos un 80%, un 90%, un 95%, un 98% o un 99% con la SEQ ID NO: 10. en las que el polipéptido codificado por dichos ácidos nucleicos posee la actividad y las características estructurales de la proteína MC3R. Entre otras posibles
5 secuencias nucleotídicas que codifican MC3R se encuentra, pero sin limitarse, la SEQ ID NO: 9

Gene ID: 4159

Localización del gen: 20q13.2

SEQ ID NO: 9

10 AATGAGCATCCAAAAGACGTATCTGGAGGGAGATTTTGTCTTTCCTGTGAGCAGCAGCAGC
TTCCTACGGACCCTGCTGGAGCCCCAGCTCGGATCAGCCCTTCTGACAGCAATGAATGCT
TCGTGCTGCCTGCCCTCTGTTTCAGCCAACACTGCCTAATGGCTCGGAGCACCTCCAAGCC
CCTTTCTTCAGCAACCAGAGCAGCAGCGCCTTCTGTGAGCAGGTCTTCATCAAGCCCGAG
GTTTTCTGTCTCTGGGCATCGTCAGTCTGCTGGAAAACATCCTGGTTATCCTGGCCGTGG
15 TCAGGAACGGCAACCTGCACTCCCCGATGTACTTCTTTCTCTGCAGCCTGGCGGTGGCCG
ACATGCTGGTAAGTGTGTCCAATGCCCTGGAGACCATCATGATCGCCATCGTCCACAGCG
ACTACCTGACCTTCGAGGACCAGTTTATCCAGCACATGGACAACATCTTCGACTCCATGAT
CTGCATCTCCCTGGTGGCCTCCATCTGCAACCTCCTGGCCATCGCCGTGACAGGTACGT
CACCATCTTTTACGCGCTCCGCTACCACAGCATCATGACCGTGAGGAAGGCCCTCACCTT
20 GATCGTGGCCATCTGGGTCTGCTGCGGCGTCTGTGGCGTGGTGTTCATCGTCTACTCGGA
GAGCAAATGGTCATTGTGTGCCTCATCACCATGTTCTTCGCCATGATGCTCCTCATGGGC
ACCCTCTACGTGCACATGTTCTCTTTGCGCGGCTGCACGTCAAGCGCATAGCAGCACTG
CCACCTGCCGACGGGGTGGCCCCACAGCAACACTCATGCATGAAGGGGGCAGTCACCAT
CACCATTCTCCTGGGCGTGTTCATCTTCTGCTGGGCCCCCTTCTTCCTCCACCTGGTCCTC
25 ATCATCACCTGCCCCACCAACCCCTACTGCATCTGCTACACTGCCCACTTCAACACCTACC
TGGTCCTCATCATGTGCAACTCCGTCATCGACCCACTCATCTACGCTTTCGGAGCCTGGA
ATTGCGCAACACCTTTAGGGAGATTCTCTGTGGCTGCAACGGCATGAACTTGGGATAG

SEQ ID NO: 10

MNASCCCLPSVQPTLPNGSEHLQAPFFSNQSSSAFCEQVFIKPEVFLSLGIVSLLLENILVILAVVRN
30 GNLHSPMYFFLCSLAVADMLVSVSNALETIMIAIVHSDYLTFFEDQFIQHMDNIFDSMICISLVASIC
NLLAIAVDRYVTIFYALRYHSIMTVRKALTLIVAIWVCCGVCVGFVIVYSESKMVIVCLITMFFAMM
LLMGTLYVHMFLFARLHVKRIAALPPADGVAPQQHSCMKGAVTITILLGVFIFCWAPFFLHLVLIIT
CPTNPYCICYTAHFNTYLVLMCNSVIDPLIYAFRSLELRNTFREILCGCNGMNLG

El término “RARRES2” ó “retinoic acid receptor responder 2” (también llamado en la literatura TIG2; HP10433) como se usa aquí se refiere a un gen que codifica una proteína quimiotáctica secretada que inicia la quimiotaxis via ligando a receptor ChemR23 transmembrana de siete dominios acoplado a proteína G. La expresión de este gen es sobre-regulada por tazaroteno retinoide sintético y se produce en una amplia variedad de tejidos. La proteína activa juega diferentes papeles, entre los que figuran su papel como adipoquina, y como proteína antimicrobiana con actividad frente a bacterias y hongos.

A no ser que se indique lo contrario, cuando se utiliza en el presente documento el término “RARRES2”, se refiere tanto al gen como a la proteína “RARRES2” humana. En el contexto de la presente invención, RARRES2 se define también por una secuencia de nucleótidos o polinucleótido, que constituye la secuencia codificante de la proteína RARRES2, y que comprendería diversas variantes procedentes de:

a) moléculas de ácido nucleico que codifican un polipéptido que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 12,

b) moléculas de ácido nucleico cuya cadena complementaria hibrida con la secuencia polinucleotídica de a),

c) moléculas de ácido nucleico cuya secuencia difiere de a) y/o b) debido a la degeneración del código genético,

d) moléculas de ácido nucleico que codifican un polipéptido que comprende la secuencia aminoacídica con una identidad de al menos un 80%, un 90%, un 95%, un 98% o un 99% con la SEQ ID NO: 12. en las que el polipéptido codificado por dichos ácidos nucleicos posee la actividad y las características estructurales de la proteína RARRES2. Entre otras posibles secuencias nucleotídicas que codifican RARRES2 se encuentra, pero sin limitarse, la SEQ ID NO: 11.

Gene ID: 5919

Localización del gen: 7q36.1

SEQ ID NO: 11

GCCGCCCGCGAGAAGAAGAGCGGGAAGAGGCGGACAGCGAGGCCAAGATTTTCAGCTG
CGGGACGGTCAGGGGAGACCTCCAGGCGCAGGGAAGGACGGCCAGGGTGACACGGAAG
CATGCGACGGCTGCTGATCCCTCTGGCCCTGTGGCTGGGTGCGGTGGGCGTGGGCGTCG
CCGAGCTCACGGAAGCCCAGCGCCGGGGCCTGCAGGTGGCCCTGGAGGAATTTTCAACAAG

CACCCGCCCGTGCAGTGGGCCTTCCAGGAGACCAGTGTGGAGAGCGCCGTGGACACGCC
 CTTCCCAGCTGGAATATTTGTGAGGCTGGAATTTAAGCTGCAGCAGACAAGCTGCCGGAA
 GAGGGACTGGAAGAAACCCGAGTGCAAAGTCAGGCCCAATGGGAGGAAACGGAAATGCC
 TGGCCTGCATCAAACCTGGGCTCTGAGGACAAAGTTCTGGGCCGGTTGGTCCACTGCCCCA
 5 TAGAGACCCAAGTTCTGCGGGAGGCTGAGGAGCACCAGGAGACCCAGTGCCTCAGGGTG
 CAGCGGGCTGGTGAGGACCCCCACAGCTTCTACTTCCCTGGACAGTTCGCCTTCTCCAAG
 GCCCTGCCCCGCAGCTAAGCCAGCACTGAGATGCGTGGTGCCTCCAGGACCGCTGCGGG
 TGGTAACCAGTGAAGACCCCCAGCCCCAGGGAGAGGAACCCGTTCTATCCCCAGCCATG
 ATAATAAAGCTGCTCTCCAGCTGCCTCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

10 SEQ ID NO: 12

MRLLIPLALWLGAVGVGVAELTEAQRRLQVALEEFHKHPPVQWAFQETSVESAVDTPFPAG
 IFVRLEFKLQQTSCRKRDWKKPECKVRPNGRKRKCLACIKLGSSEDKVLGRLVHCPIETQVLREA
 EEHQETQCLRVQRAGEDPHSFYFPGQFAFSKALPRS

15 El término "*CRABP1*" ó "*cellular retinoic acid binding protein 1*" (también llamado en la literatura RBP5; CRABP; CRABPI; CRABP-I) como se usa aquí se refiere a un gen que codifica una proteína específica de unión para un miembro de la familia de la vitamina A y se cree que juega un papel importante en los procesos de diferenciación y proliferación mediados por el ácido retinoico. Estructuralmente es similar a las proteínas celulares de unión al retinol, pero se une
 20 al ácido retinoico sólo en sitios específicos dentro del núcleo, lo que puede contribuir a la diferenciación del tejido epitelial controlada por la vitamina A.

A no ser que se indique lo contrario, cuando se utiliza en el presente documento el término "*CRABP1*", se refiere tanto al gen como a la proteína "*CRABP1*" humana. En el contexto de la presente invención, *CRABP1* se define también por una secuencia de nucleótidos o
 25 polinucleótido, que constituye la secuencia codificante de la proteína CRABP1, y que comprendería diversas variantes procedentes de:

- a) moléculas de ácido nucleico que codifican un polipéptido que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 14,
- b) moléculas de ácido nucleico cuya cadena complementaria hibrida con la secuencia
 30 polinucleotídica de a),
- c) moléculas de ácido nucleico cuya secuencia difiere de a) y/o b) debido a la degeneración del código genético,

d) moléculas de ácido nucleico que codifican un polipéptido que comprende la secuencia aminoacídica con una identidad de al menos un 80%, un 90%, un 95%, un 98% o un 99% con la SEQ ID NO: 14. en las que el polipéptido codificado por dichos ácidos nucleicos posee la actividad y las características estructurales de la proteína CRABP1. Entre otras posibles
 5 secuencias nucleotídicas que codifican CRABP1 se encuentra, pero sin limitarse, la SEQ ID NO: 13.

Gene ID: 1381

Localización del gen: 15q25.1

SEQ ID NO: 13

10 AAGGCGCGCAGCGCTGGGCGCAAAGCGCCAGTCTCCGCCTTGCGAGCTCAGAGTGTGCC
 CGCTGCGCCGCGCTGTCCGTACCTGCCGCCGCCACCGCCACCATGCCAACTTCG
 CCGGCACCTGGAAGATGCGCAGCAGCGAGAATTTGACGAGCTGCTCAAGGCACTGGGT
 GTGAACGCCATGCTGAGGAAAGTGGCCGTAGCGGCTGCGTCCAAGCCGCACGTGGAGAT
 CCGCCAGGACGGGGATCAGTTCTACATCAAGACATCCACCACGGTGCACCACTGAGAT
 15 CAACTTCAAGGTCGGAGAAGGCTTTGAGGAGGAGACCGTGGACGGACGCAAGTGCAGGA
 GTTTAGCCACTTGGGAGAATGAGAACAAGATCCACTGCACGCAAACCTTCTTGAAGGGGA
 CGGCCCCAAAACCTACTGGACCCGTGAGCTGGCCAACGATGAACTTATCCTGACGTTTGG
 CGCCGATGACGTGGTCTGCACCAGAATTTATGTCCGAGAGTGAAGGCAGCTGGCTTGCTC
 CTACTTTCAGGAAGGGATGCAGGCTCCCCTGAGGAATATGTCATAGTTCTGAGCTGCCAGT
 20 GGACCGCCCTTTTCCCCTACCAATATTAGGTGATCCCGTTTTCCCATGACAATGTTGTAGT
 GTCCCCACCCCCACCCCCAGGCCTTGGTGCCCTTTGTATCCCTAGTGCTCCATAGTTTG
 GCATTTGCACGGTTTCGAAGTCATTAACCTGTTAGACGTGTCTCAACCTTTAAAAAAAAAA

SEQ ID NO: 14

MPNFAGTWKMRSSSENFDELLKALGVNAMLRKVAVAAASKPHVEIRQDGDQFYIKTSTTVRTEI
 25 NFKVGEFGFEEETVDGRKCRSLATWENENKIHCTQTLLEGDGPKEYWTRELANDELILTFGADD
 VVCTRIYVRE

El término "*MOXD1*" ó "*monooxygenase DBH like 1*" (también llamado en la literatura MOX; PRO5780; dJ248E1.1) como se usa aquí se refiere a un gen que codifica una proteína DBH-like 1 que mantiene muchas de las características estructurales de la dopamina beta-monooxygenase DBH. Dado que la monooxygenasa alfa-hidroxilante de la peptidilglicina (PHM, EC 1.14.17.3) es homóloga a la beta-monooxygenasa de la dopamina (DBM, EC 1.14.17.1) se
 30 refiere a una base estructural para una nueva familia de cobre tipo II, significativamente

específica para las monooxigenasas dependientes de ascorbato, basado en el gen homólogo de ratón. La vía de la síntesis de catecolaminas es un posible dominio de la enzima de cobre metabólico vinculante a la catecolamina, una propiedad similar a la neurona que codifica MOX sin un metabolismo enzimático de la secuencia señal que resuelva la vía química de la monooxigenasa X de un sustrato desconocido, MOX exógeno no se secreta, Se localiza a lo largo del retículo endoplásmico, tanto en células endocrinas como no endocrinas.

A no ser que se indique lo contrario, cuando se utiliza en el presente documento el término "MOXD1", se refiere tanto al gen como a la proteína "MOXD1" humana. En el contexto de la presente invención, MOXD1 se define también por una secuencia de nucleótidos o polinucleótido, que constituye la secuencia codificante de la proteína MOXD1, y que comprendería diversas variantes procedentes de:

- a) moléculas de ácido nucleico que codifican un polipéptido que comprende la secuencia aminoacídica de la SEQ ID NO: 16,
- b) moléculas de ácido nucleico cuya cadena complementaria hibrida con la secuencia polinucleotídica de a),
- c) moléculas de ácido nucleico cuya secuencia difiere de a) y/o b) debido a la degeneración del código genético,
- d) moléculas de ácido nucleico que codifican un polipéptido que comprende la secuencia aminoacídica con una identidad de al menos un 80%, un 90%, un 95%, un 98% o un 99% con la SEQ ID NO: 16. en las que el polipéptido codificado por dichos ácidos nucleicos posee la actividad y las características estructurales de la proteína MOXD1. Entre otras posibles secuencias nucleotídicas que codifican MOXD1 se encuentra, pero sin limitarse, la SEQ ID NO: 15.

Gene ID: 26002

Localización del gen: 6q23.2

SEQ ID NO: 15

```
CCGAGGGGCGGTCCCTGGGCTCCCGCTCGCCGCCGCTGCCGCTCCTCGTTCTGCTCCTC
ACTCCCAGCGGCTGGAGGCCGGTACCGGCGGGCAGGAGGCGCCCGAGGATGTGCTGC
TGGCCGCTGCTCCTGCTGTGGGGGCTGCTCCCCGGGACGGCGGGGGGGCTCGGGCC
GAACCTATCCGCACCGGACCCTCCTGGACTCGGAGGGCAAGTACTGGCTGGGCTGGAGC
CAGCGGGGCAGCCAGATCGCCTTCCGCCTCCAGGTGCGCACTGCAGGCTACGTGGGCTT
CGGCTTCTCGCCCACCGGGGCCATGGCGTCCGCCGACATCGTCGTGGGCGGGGTGGCC
CACGGGCGGCCCTACCTCCAGGATTATTTTACAAATGCAAATAGAGAGTTGAAAAAGATG
```

CTCAGCAAGATTACCATCTAGAATATGCCATGGAAAATAGCACACACACAATAATTGAATTT
ACCAGAGAGCTGCATACATGTGACATAAATGACAAGAGTATAACGGATAGCACTGTGAGAG
TGATCTGGGCCTACCACCATGAAGATGCAGGAGAAGCTGGTCCCAAGTACCATGACTCCA
ATAGGGGCACCAAGAGTTTTCGGTTATTGAATCCTGAGAAAAGTGTGTGCTATCTACAGC
5 CTTACCATACTTTGATCTGGTAAATCAGGACGTCCCCATCCCAAACAAAGATACAACATATT
GGTGCCAAATGTTTAAGATTCCCTGTGTTCCAAGAAAAGCATCATGTAATAAAGGTTGAGCCA
GTGATACAGAGAGGCCATGAGAGTCTGGTGCACCACATCCTGCTCTATCAGTGCAGCAAC
AACTTTAACGACAGCGTTCTGGAGTCCGGCCACGAGTGCTATCACCCCAACATGCCCGAT
GCATTCCTCACCTGTGAAACTGTGATTTTTGCCTGGGCTATTGGTGGAGAGGGCTTTTTCTT
10 ATCCACCTCATGTTGGATTATCCCTTGGCACTCCATTAGATCCGCATTATGTGCTCCTAGAA
GTCCATTATGATAATCCCACCTTATGAGGAAGGCTTAATAGATAATTCTGGACTGAGGTTATT
TTACACAATGGATATAAGGAAATATGATGCTGGGGTGATTGAGGCTGGCCTCTGGGTGAG
CCTCTTCCATACCATCCCTCCAGGGATGCCTGAGTTCAGTCTGAGGGTCACTGCACTTTG
GAGTGCCTGGAAGAGGCTCTGGAAGCCGAAAAGCCAAGTGAATTGATGTGTTTGCTGTT
15 CTTCTCCATGCTCACCTGGCTGGCAGAGGCATCAGGCTGCGTCATTTTCGAAAAGGGAAG
GAAATGAAATTAATTGCCTATGATGATGATTTTTGACTTCAATTTCCAGGAGTTTCAGTATCTA
AAGGAAGAACAACAATCTTACCAGGAGATAACCTAATTAAGTGTGCTACAAACACGA
AAGATAGAGCTGAGATGACTTGGGGAGGACTAAGCACCAGGAGTGAATGTGTCTCAT
ACCTTCTTTATTACCCAAGAATTAATCTTACTCGATGTGCAAGTATTCCAGACATTATGGAAC
20 AACTTCAGTTCATTGGGGTTAAGGAGATCTACAGACCAGTCACGACCTGGCCTTTTCATTAT
CAAAAGTCCCAAGCAATATAAAAACCTTTCTTTTCATGGATGCTATGAATAAGTTTAAATGGA
CTAAAAGGAAGGTCTCTCCTTCAACAAGCTGGTCCCTCAGCCTGCCAGTGAATGTGAGATG
TTCCAAGACAGACAATGCTGAGTGGTCGATTCAAGGAATGACAGCATTACCTCCAGATATA
GAAAGACCCTATAAAGCAGAACCCTTTGGTGTGTGGCACGTCTTCTTCTTCCCTGCACA
25 GAGATTTCTCCATCAACTTGCTTGTTTGCCTTCTGCTACTCAGCTGCACGCTGAGCACCAA
GAGCTTGTGATCAAAATTCTGTTGGACTTGACAATGTTTTCTATGATCTGAACCTGTCATTT
GAAGTACAGGTTAAAGACTGTGTCCACTTTGGGCATGAAGAGTGTGGAGACTTTTCTTCCC
CATTTTCCCTCCCTCCTTTTTCTTTCCATGTTACATGAGAGACATCAATCAGGTTCTCTTCT
CTTTCTTAGAAATATCTGATGTTATATACATGGTCAATAAAAATAAACTGGCCTGACTTAA
30 GATAACCATTTTAAAAAATTGGGCTGTCATGTGGGAATAAAGAATTCTTTCTTTCTACTAC
ATTCTGTTTTATTTAAATACTCATTGTTGCTATTTCACTTTTTGACTTGACTTTTATATTTCTTT
AAAAAATTCCTTCTTTTAAAAAATATAAAGGGACTACTGTTTCATTCCAGTTTTCTTCTTCTT
TGTTGTTCTTCTAGTGTGACTTTTCAAGTGTAACAGCCATTCTTCTGACTTTAATATTGTCC
AGTTCTGGTCTTTTCTGTGAATTACCACTGGGCCCTTACCTCAATGCTTTTTGTTGATGCC
35 CACTCTGGTTCCCTTGTTTATCTGAGTCTGTTGGTACCCCAAATGACCCACACCCATCTTA
AAGTACTTTTTTTCACCTTCCCTGTTTACTGACTGGCCAGATGAGTTTTTCTAGAGCTCTGTC
ACTATCTGAAAAGAAAGAGGCTATGGGAAACATAGAAATGGTATGTATTAATAACTGATCAT

AGGCTGAGGAGAAAAAATGTAGCTGGCTGCAAACCCAGTGCTGTGAGGTGACTTATATGA
 GGTTCCAGATCAAAGACAGGCCGTGTGAGCCAGTCCAGGAGGGTGTAAAGTTCTGAATGGT
 TCCTTGCTGACTTTGGGTGACACATGTACCACATACTGGCTCAGTTTAAGTCATGGTTCTAT
 TGTAGATTTATTTTTATATTAGTTAATAAATGACTTTAAATTGTCACCAATTGAAAATCTTGTC
 5 ACTCTTTTGGTTTTCTTTATATAGCTCAGCCAAATCTTGTTTTATGTCCTGTCTCATCTCTT
 AAGCTAAATCTGTTTGGATCATATTAATAAACTAAATGAAATTACAAAAA

SEQ ID NO: 16

MCCWPLLLLWGLLPGTAAGGSGRTPHRTLLDSEGKYWLGWSQRGSQIAFRLQVRTAGYVG
 FGFSPGAMASADIVVGGVAHGRPYLQDYFTNANRELKKDAQDYHLEYAMENSTHTIIEFTR
 10 ELHTCDINDKSITDSTVRVIWAYHHEDAGEAGPKYHDSNRGKSLRLLNPEKTSVLSTALPYFD
 LVNQDVPIPNKDTTYWCQMFKIPVFQEKHHVIKVEPVIQRGHESLVHHILLYQCSNNFNDSVLE
 SGHECYHPNMPDAFLTCETVIFAWAIGGEGFSYPPHVGLSLGTPLDPHYVLLLEVHYDNPTYEE
 GLIDNSGLRFLFYTMDIRKYDAGVIEAGLWVSLFHTIPPGMPEFQSEGHCTLECLEEAEAEKPS
 GIHVFAVLLHAHLAGRGIRLRHFRKKGEMKLLAYDDDFDFNFQEFQYLKEEQTILPGDNLITECR
 15 YNTKDRAEMTWGGLSTRSEMCLSYLLYPRINLTRCASIPDIMEQLQFIGVKEIYRPVTTWPFIK
 SPKQYKNLSFMDAMNFKWTKKEGLSFNKLVLSPVNVRCSTDNAEWSIQGMTALPPDIERP
 YKAEPLVCGTSSSSSLHRDFSINLLVCLLLLSTLSTKSL

El término “*SPATA18*” ó “*spermatogenesis associated 18*” (también llamado en la literatura
 Mieap; SPETEX1) como se usa aquí se refiere un gen que codifica una proteína inducible por
 20 p53 que es capaz de inducir organelos lisosómicos dentro de las mitocondrias que eliminan las
 proteínas mitocondriales oxidadas, contribuyendo así al control de calidad mitocondrial. La
 desregulación del control de calidad mitocondrial está asociada con cáncer y enfermedades
 degenerativas.

A no ser que se indique lo contrario, cuando se utiliza en el presente documento el término
 25 “*SPATA18*”, se refiere tanto al gen como a la proteína “*SPATA18*” humana. En el contexto de la
 presente invención, *SPATA18* se define también por una secuencia de nucleótidos o
 polinucleótido, que constituye la secuencia codificante de la proteína *SPATA18*, y que
 comprendería diversas variantes procedentes de:

a) moléculas de ácido nucleico que codifican un polipéptido que comprende la secuencia
 30 aminoacídica de la SEQ ID NO: 20,

b) moléculas de ácido nucleico cuya cadena complementaria hibrida con la secuencia
 polinucleotídica de a),

c) moléculas de ácido nucleico cuya secuencia difiere de a) y/o b) debido a la degeneración del
 código genético,

d) moléculas de ácido nucleico que codifican un polipéptido que comprende la secuencia aminoacídica con una identidad de al menos un 80%, un 90%, un 95%, un 98% o un 99% con la SEQ ID NO: 20. en las que el polipéptido codificado por dichos ácidos nucleicos posee la actividad y las características estructurales de la proteína SPATA18. Entre otras posibles 5 secuencias nucleotídicas que codifican SPATA18 se encuentra, pero sin limitarse, la SEQ ID NO: 19.

Gene ID: 132671

Localización del gen: 4q12

SEQ ID NO: 19

10 ACCCAGGGCGGGGCGGCGGGCGTTGCCACGACGCGGGCCGCGCGCTCCCTGGCA
GCCAACCCGTCCACGTCAAGGTTTGTTTAATAATCGCCAGGGTATCTATGGCCGGGCTCA
GGCGGCTGCTGGGGAGCCAGGAGACCGCGCGGGACGGCGGATGAGGCGCGGGCGGCTG
CGGCCAGGGCACCTCCCCTCTGGCTTCCCGAACCCGGCCAGGTCCGACCCGAGGGGG
AGGATGGAAACACCTGCCGCGCTCTGAGCCCCCAGAAGAGAACACCCTTCCCGCCATAT
15 CACCCACGGTCCTGCGGAGGCCACCGCCTGGTCCCCCAAGTCTCCATCGCGCAGCGT
GGGGCCGAGAGGAATAGTGAGCGATGGCGGAAAACCTGAAAAGACTGGTCTCAAACGAAA
CTTTACGAACGTTGCAGGAAAAGCTAGACTTCTGGCTGAAGGAGTACAACACAAACACGTG
TGATCAAAATCTAAACCATTGCCTTGAACCTATTGAGCAAGTTGCCAAGGTGCAGGGACAA
CTCTTTGGGATCCTCACAGCAGCAGCCCAAGAAGGAGGACGTAATGATGGTGTGGAAACA
20 ATCAAGTCACGCCTTTTGCCTTGGCTGGAGGCTTCCCTTTACTGCTGCTTCCCTGGGAAAAT
CTGTTGACAGCAAGGTCCCCTCTCTGCAGGACACGTTTGATAGGGAGAGACATAAAGATC
CCAGTCCTCGGGATCGGGATATGCAACAGTTAGACTCTAATTTGAACTCAACCCGGAGTCA
ATGCAACCAGGTTCAAGACGATCTGGTTGAAACTGAAAAGAATCTTGAAGAAAGCAAGAAC
AGATCGGCCATATCCCTTTTGGCTGCAGAGGAGGAAATAAATCAGCTGAAAAAGCAGCTTA
25 AATCTCTTCAAGCTCAGGAGGATGCCCGCCACAGAAACACAGATCAGAGGAGCTCAGAGA
ATAGGCGGTCAGAGCCTTGGAGCTTGGAGGAGCGGAAGCGTGAGCAGTGGAACCTCACTC
AAGCAGAATGCAGACCAGCAGGACACAGAAGCCATGTCCGATTATAAGAAACAGCTCCGA
AACCTGAAGGAGGAGATAGCTGTTCTGTCTGCTGAGAAAAGTGCACTCCAAGGAAGGTCC
TCCAGGAGCCGGTCTCCAGCCCTGCCCTCGCAGCCGTAGCTGCAGCCGCAGCAGATC
30 TGCCAGCCCCTCCACCGCTGTCAAGGTCAGGAGACCGTCCCCAAACCGCTCCAAGCTGTC
CAATGTGGCGCGCAAGGCTGCCCTCTTGTCCCGTTTCCAGCGATTCCCTATTCCCAGGCCCG
CCTGGACGCGCAGTGCTGCTGCGGGCTGCATCGACAAGGCTGAGACCGTTTCCAGCGGA
TCATCTACATCGCCACAGTGGAGGCATTCCATGTAGCAAAAATGGCATTTCAGACACTTCAA
GATCCATGTGAGAAAATCGTTGACACCATCTTATGTGGGGTGAATGACTTTGAGAATGCT
35 GTCTTGGATTATGTCATTTGTCATCTTATGATTCTCAAAGCAGTGTCAATGATGTG

ATCCGAGCCATGAATGTCAATCCCAAGATTTTCATTCCCTCCTGTCGTTGACTTTTGCCTTCT
CAGTGACTTCATCCAGGAGATATGTTGCATTGCCTTTGCAATGCAGGCCTTAGAACCACCC
CTAGATATTGCATATGGAGCAGATGGAGAAGTTTTTAATGATTGCAAATACCGCCGCAGCT
ACGACTCGGATTTCACTGCTCCCTTAGTCCTCTATCACGTGTGGCCTGCTCTCATGGAGAA
5 TGACTGTGTCATTATGAAGGGAGAAGCTGTCACCAGGAGAGGGGCTTTTTTGGAAATTCGGT
GCGATCTGTAAGTCGTTGTGCAAGCAGGAGTTTAAGTCCCATTGCCCCCGTAGCCAAATT
GGTTTAAACACGATGTCTCGAAGTCGGAGTCCTTCTCCAATAAGATGTGGATTGCCAAGAT
TTTAAAAGCACCAGACCTGCTCCTTTGACCCAGTGCGTGAAACAGCTGCTTTCTCCAGTG
CCGCCATCTGTCTTCTGTGTCTGCCTCAGACCTCACTTAAGATAATGTCAAAAAGGCAATTCT
10 GTGTATCACCCACACAGAGAGTTAAATGTTTTGGCTTGGCGCATTGTAACCTTAGATATA
TTGCATTCTATTTTATTTTATAGATACTAATTCCATTAATTTTATAAAAATGATTGTATAGGCA
TTTAGGATCATATTCATTGCAAGCAAAGTCCGTTACAAAGGTTCAAGATTTCCATCTCAAAA
CACTACGCTCTTTTATGGGAAGTGTGTGAAGTGAAGTGGAAAGCATCTACCATGCTGAGGC
TAAAAGAAAAGATGAATCATTTTAGTTTTGCAGATGGATCGTAAATATAATTGTTGGTATCAG
15 CTTTAGCTCAAAAACCAATATTAGGTGTTTTAATTTCTTTTAAAGTTTGGAAAGACAGCCCTAA
TCTCAGGTTGGGGAGCTCATGTTAGTAGCAGTGACTTAAGGCTAAGTGTAGAAGATAATTT
AAGATACATTTTCTTTATATATTAGCCAACAAATTATATTTATTGGTTGGCTTGCCTTTCCGTT
CTGATTTTGAGAGTGCCCAGTTTGGTTTAGTTGACCAATGAATGTCAAAGCTACTTAGTTGA
GAGAATTTCTTGTTCATAAATGTAGAGCAGTGATTTGATTAGAAGCCAGCTTTGAGATAAA
20 TGTTAATTACCTCATGCATATCTCCTGGGAATATTTCAAAGTGTTTTAAATGCATGTGTTATAT
ATAAAAGTTTCTTGGGACATGCTCTTCACCTGTTCTACCTAGTTATTTGCAAATTCAGACCT
CCTATTGAACTCTGTCTGACCAAAACTACTTAAACTCAAGGCCCAAAACTAGGGGCACCAT
TACTGATTTTAAATTGAGTATATATCCCTTGACTTCTTCACTGTCAAATACTTTTGAAACTTC
ACGTTCAAGATAAGAATGGAATGTTGCTTTCTTGCAATAAGTAATGTTCTTTCTGCCTTTTTT
25 TCACTTTTAAAGTCAGCCTTAAACACATGCCTCACAAACATCTACTTTCTCCACATACCTTTGA
GAGAGACACTGAATTGGCCTCAGCTCAGTTTTGCATAAGCTTAGTGCCAGAACCAGCACCT
GATGCTTTTTCAGGTGAAAATAAAACAAACAGCTTCTCTAAAGCATCTTACCCCTGTGCTGGA
GGTTTGAGGGACCTCTTCAGTGCCTGCCCTTGAGTCTAATGGTCACCACCTCATTCTGAA
GTATGAGTTGAATTTTTTGCCTCTTTGCATATTTACATTAGTCATCACTTTGAAGCAATGCA
30 GTGTGCTGGAAGGAGCACTATCTGCCTAGGTAAGTCTAGTCATGACTTGGTCATCAGCTT
GCTTTGTGGCACTGAGCAAGTTACTTCACTTCTCTGAGCCTTGGTTTTATCATAGGGTGAG
GAGGTTGGATAACAATTAGTGCCCTCTTAAACCCTGCAGACTCAATGTTCCCTTTTATAACAA
GTATTTTATTCTGAATATGAAATGAAAATTAAGTTAATATAATCATCTATGTGCATGTATAAT
TTTAAAGCAGTGAACATAGTACCCTAACTATAATATAAAGCAGAAAAAAGGCAACTTTTAAATA
35 AAATAAAATGTATTTCAATAAAAAAGCTTGGGTATAACCACCCTAGAAAGATAAAATTAAGTCA
TTAGATGGCTGAACCTGCATGTAGAGCCACCAGCTACAAATGAAAATCAATGTGTGTATTG
GCAACAGAAAATCACGGTGTGTCATTGGATGTGACTTTCTGAAGTGGTGGGCAATTCTTG

TTAATGTTTTAAACAAAAAAAAAAAAAAAAACCTTACAGTCTTGCCCTGATTTACACAGCAGTCACA
 TTCCTGGAAAATTCAAGTGTTTATTA AAACTATGCAACAGTTACTGTGTGTTATACGTTGAAA
 GGTCTTCACTAATATCTCACTAAGTAATGAGAATGCCTACATATCAGAATTTTTTTTTTTCAGG
 AGCCAAGCACATATACTGATTTGGAAAAAGGCACAGGTAGCTCAGTTTATTTGCTTTCTACC
 5 CTGCCTGGCCACTTGCTGTTTCTTCAGTTTCTAATTTGAGCTGTA ACTACACAAGGAAAGCT
 AAATAGTCTGGAAAATTTTTGGAAAGAATCCACAAAGCCAAAGGAGACTGGCCTATACTCAT
 TTTATCTGGGGATGTACCTTACCCTTAGAGACTTTGAAAAATGTGAAGCTCTTATTTTTGTAA
 CCTGGGTAAATGTTAGTTTCTAGATTTTCGGCTTAACATCTAATAATAACATTTAAAAAGTGC
 TTTTGTA ACTATTAGTTATTTGCAATAAAATGCTTTCCTTCTACAGTCCCAAGTTCAAAAAA
 10 AAAAAAAAAA

SEQ ID NO: 20

MAENLKRLVSNETLRTLQEKLDFWLKEYNTNTCDQNLNHCLELIEQVAKVQGQLFGILTAAAE
 GGRNDGVETIKSRLLPWLEASFTAASLGKSVDSKVPSLQDTFDRERHKDPSPRDRDMQQLDS
 NLNSTRSQCNQVQDDLVEKTEKNLEESKNRS AISLLAAEEEEINQLKKQLKSLQAQEDARHRNTD
 15 QRSS ENRRSEPW SLEERKREQWNSL KQNADQQDTEAMS DYKKQLRNLKEEIAVLSAEKSALQ
 GRSSRSRSPSPAPRSRSCSRSPSTAVKVRPSPNRSKLSNVARKAALLSRFSDSYSQA
 RLDAQCLLR CIDKAETVQR IYIATVEAFHVAKMAFRHF KIHVRKSLTPSYVGSNDFENAVLDY
 VICHLDLYDSQSSVNDVIRAMNVNPKISFPPVDFCLLSDFIQEICCIAFAMQALEPPLDIAYGAD
 GEVFNDC KYRRSYDSDF TAPLVLYHVWPALMENDCVIMKGEAVTRRGAFWNSVRSVSR CRS
 20 RSLSPICPRS QIGLNTMSRSRSPSPIRCGLPRF

El término "*LHX8*" ó "*LIM homeobox 8*" (también llamado en la literatura *LHX7*) como se usa
 aquí se refiere un gen que codifica a una proteína de la familia de proteínas *LIM homeobox*, que
 están involucradas en el patrón y la diferenciación de diversos tipos de tejidos. Estas proteínas
 25 contienen dos dominios *LIM*, además de un homeodominio de unión al ADN. Este miembro de
 la familia es un factor de transcripción que desempeña un papel en la morfogénesis del diente.
 También está implicado en la ovogénesis y en la diferenciación neuronal.

A no ser que se indique lo contrario, cuando se utiliza en el presente documento el término
 "*LHX8*", se refiere tanto al gen como a la proteína "*LHX8*" humana. En el contexto de la
 30 presente invención, *LHX8* se define también por una secuencia de nucleótidos o polinucleótido,
 que constituye la secuencia codificante de la proteína *LHX8*, y que comprendería diversas
 variantes procedentes de:

a) moléculas de ácido nucleico que codifican un polipéptido que comprende la secuencia
 aminoacídica de la SEQ ID NO: 22,

b) moléculas de ácido nucleico cuya cadena complementaria hibrida con la secuencia polinucleotídica de a),

c) moléculas de ácido nucleico cuya secuencia difiere de a) y/o b) debido a la degeneración del código genético,

5 d) moléculas de ácido nucleico que codifican un polipéptido que comprende la secuencia aminoacídica con una identidad de al menos un 80%, un 90%, un 95%, un 98% o un 99% con la SEQ ID NO: 22. en las que el polipéptido codificado por dichos ácidos nucleicos posee la actividad y las características estructurales de la proteína LHX8. Entre otras posibles secuencias nucleotídicas que codifican LHX8 se encuentra, pero sin limitarse, la SEQ ID NO:
10 21.

Gene ID: 431707

Localización del gen: 1p31.1

SEQ ID NO: 21

AGAGGCAAGAGGCTAGCGGCTGGACCACTTGTGCTGGAGTGGTAAAGAACTATCATGAAT
15 CCATTTACTGAAAGTGTCCATTTCTGAACTCACCCCTAAAGAGGACAAACACCGCAAAGTAG
TTAAAAGTCAGGCATTCGCGTCCGACGTCTGGGTTTGAATTCTGCCCTGGCTTGACTGGAA
ACGCTTCCCCTATTTCTTCCGTAGCGGACCGGGAGAGCTTACTGGCGCTCTGCGAACCGG
CTGGAAAGAAACACCGAGTCACTCGTACAGACTCTTGGTCGCAGAACTTGGCTTTCCGCTA
TTGGTCCTCCAGAACCGCTTGAACAACCTGGCCCCAGCTGGCGCATCAGACCGCAGTGAG
20 GAATGCCGCGGGGCGGGTGGCGAAGGCAGGGTCTGCCCGCCAGTGATTCCCGGGTGT
CCCGCGTGGAGCAGGCTTGCCCAGCTGGGAAGCCCATCAAACCTCAGTCTTGGCCCACA
GTGGGAGAGAGACCAGTGGGTCCAGACGGAGGCCCTCGCCCGCTTTTGGCGACCTCCA
CTGGCGTGAATAAAAGCACCCCTCTCTTACCCTCAGAACTGTGGGTAGCAAGGTATAAAA
CGGAGTCTGGGACCGGTAAGTCCCAAGGTGAGCCCGTATACAGCTCTGCCATCTCTGAGG
25 GGTTATGCAGATTCTGAGCAGGTGTCAGGGGCTCATGTCAGAGGAGTGCGGGGCGGACTA
CAGCCCTGGCGGCCGGGAGGACTCGCAAAGGCGCCGGGGAAGAGGGACTGGTGAGCCC
CGAGGGAGCGGGGACGAGGACTCGTGCTCCTCCTCGGCCCGCTGTCCCCGTGCTCCT
CGCCCCGGTCCATGGCCTCGGGCTCCGGCTGCCCTCCTGGCAAGTGTGTGTGCAACAGT
TGCGGCCTGGAGATCGTGGACAAATACCTTCTCAAGGTGAATGACCTATGCTGGCATGTC
30 CGGTGTCTCTCCTGCAGTGTTCGAGAACCTCCCTAGGAAGGCACACCAGCTGTTATATTA
AAGACAAAGACATTTTCTGCAAACCTTGATTATTCAGAAGGTATGGAACCTCGCTGCTCTCGA
TGTGGGAGACACATCCATTCTACTGACTGGGTCCGGAGAGCCAAGGGGAATGTCTATCAC
TTGGCATGCTTTGCCTGCTTTTCTGCAAAGGCAACTTTCCACAGGAGAGGAGTTTGCTT
TGTTGGAAGAGAAAGTCCTCTGCAGAGTACATTATGACTGCATGCTGGATAATTTAAAAG

AGAAGTAGAAAATGGGAATGGGATTAGTGTGGAAGGTGCCCTCCTCACAGAGCAAGATGT
TAACCATCCAAAACCAGCAAAAAGAGCTCGGACCAGCTTTACAGCAGATCAGCTTCAGGTT
ATGCAAGCACAATTTGCTCAGGACAACAACCCAGATGCACAGACACTCCAGAAATTGGCAG
AAAGGACAGGCTTGAGCAGACGTGTGATACAGGTGTGGTTTCAGAATTGTAGAGCACGCC
5 ACAAGAAACACGTCAGTCCTAATCACTCATCTCCACCCCAGTCACAGCAGTCCCACCCTC
CAGGCTGTCTCCACCCATGTTAGAAGAAATGGCTTATTCTGCCTACGTGCCCAAGATGGA
ACGATGTTAACTGCGCTGCATAGTTATATGGATGCTCATTACCAACAACCTCTTGGACTCCA
GCCCTTGTTACCCATTCAATGACACAACCTGCCAATAAGTCATACCTAATTCTTTTTTCAGG
GATAGACTTGATTAAGGATATAAATTTGTCATTTATTATGTATAAAATACCATTGAAAAGATA
10 TTAAGTAAATTTTTTATTTAACACCTAAAGCATTTCACACATCACTTTGCTGCCCAGGTATG
TATCTATAGTTGGCCTGCAAGACACTTTTATTAATTCTTCATTTTTTGTAACACTTATGTTTAC
AAGAAGAAAACAATCAAACATTTTTTTGTATTGTCTGGAAATAGTTCACTCTAGTGTGTATC
TGTTAATTTATTTGTCATCAAAGAGCACTTTGCCTAAAAGAAAGGACTGACAAGTGTGCAA
AATGTTTACAATCTTTTTGTGAAATTGTAGTTTATCATTAGTTTGTATCTGTAAGTTATTGTAAT
15 AAATATTACCTGTATTTTTTTGTTATATACAACTTTATACTTTGAAGCTTGTATCTGTGAATTTG
CAACTGAAATTTATTTTTGCCAATGTTTTCTGAATGAACTGAATAAAGCTTCTGTTGTAGCATG
CCATGCAAACACATTATTGTGTTTGTGGTTGATGAATTATGGCTGTAAATAACACTATAGTTT
AATAAGCCCACCATTCTGAGTTTATTAACATTTTCCATTCTTGTGAAAATTTCAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAA

20 SEQ ID NO: 22

MQILSRCQGLMSEECGRRTALAAGRTRKAGAGEEGLVSPEGAGDEDEDSCSSSAPLSPSSSPRSM
ASGSGCPPGKVCNSCGLEIVDKYLLKVNLDLWVHVRCLSCSVCRTSLGRHTSCYIKDKDIFCK
LDYFRRYGTRCSRGRHIHSTDWVRRAKGNVYHLACFACFSCKRQLSTGEEFALVEEKVLCR
VHYDCMLDNLKREVENGNISVEGALLTEQDVNHPKPAKRARTSFTADQLQVMQAQFAQDNN
25 PDAQTLQKLAERTGLSRRVIQVWFQNCRARHKKHVSPNHSSSTPVTAVPPSRLSPPMLEEMA
YSAYVPQDGTMLTALHSYMDAHSPTTLGLQPLPHSMTQLPISHT

El término "que modula la actividad" como se usa aquí, se refiere tanto a que inhibe
(disminuye) o estimula (incrementa) el nivel de actividad de la proteína GPR83, KIT, TACR1,
30 TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8 en una célula. La actividad
de GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8
puede ser modulada por la modificación de los niveles y/o de la actividad de la proteína
GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8, o
por la modificación de los niveles a los que se transcribe el gen *GPR83*, *KIT*, *TACR1*, *TACR3*,
35 *MC3R*, *RARRES2*, *CRABP1*, *MOXD1*, *SPATA18*, y/o *LHX8* tal que los niveles de actividad de

la proteína GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8 en la célula es modulada. Los agentes moduladores pueden ser también agonistas (sustancias que son capaces de unirse a un receptor y provocar una respuesta en la célula), como antagonistas (sustancias que no solamente no activan el receptor, sino que en realidad 5 bloquea su activación por los agonistas). En otra realización aún más preferida la activación es la forma preferida de modulación. Más preferiblemente, la activación/estimulación es la forma exclusiva para GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, dado que son receptores específicamente expresado por la células PV, y los compuestos de la presente invención pretenden estimular/activarlos o inhibirlos. También en el contexto de la presente invención, la respuesta 10 en la célula que son capaces de provocar los agentes de la presente invención es la secreción endógena de GDNF.

En otra realización aún más preferida la inhibición es la forma preferida de modulación. Por tanto, en otra realización preferida de la invención el agente modulador es un antagonista para *GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R y/o LHX8*, o un agente antagonista para GPR83, KIT, 15 TACR1, TACR3, MC3R y/o LHX8.

Adicionalmente, los agentes moduladores son sustancias que provocan un aumento o una disminución del producto de expresión de los genes *GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8*.

En concreto, son sustancias que interaccionan con los receptores GPR83, KIT, TACR1, 20 TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8 aumentando la producción endógena de GDNF.

LHX8 es un factor de transcripción cuya presencia específica en las células PV tiene íntima conexión con la expresión de GDNF. Preferiblemente, el objetivo es activar este factor de transcripción (o aumentar su expresión).

25 RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18 son proteínas intracelulares (que son enzimas o tienen un papel indefinido todavía). Sus activación o inhibición por agentes farmacológicos forma parte de la invención.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, los agentes moduladores comprendidos en la composición de la invención se seleccionan de una lista que comprende:

- 30 a) una molécula orgánica,
b) una molécula de ARN,
c) un oligonucleótido antisentido,

- d) un anticuerpo, o
- e) una ribozima.

Un experto en la materia podría preparar moléculas orgánicas que pueden unirse específicamente a GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, LHX8 sin unirse a otros polipéptidos o proteínas. Las moléculas orgánicas tendrán preferiblemente un peso de 100 a 20.000 daltons, más preferiblemente 500 a 15.000 daltons, y más preferiblemente 1000 a 10.000 daltons. Librerías de moléculas orgánicas se encuentran disponibles comercialmente. La vía de administración puede ser, sin limitarse a estas, intraperitoneal, intratecal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraventricular, oral, enteral, parenteral, intranasal o dérmica.

Con el desarrollo de la tecnología antisentido, secuencias de nucleótidos específicamente complementarios a una determinada secuencia de ADN o ARN, podrían formar complejos y bloquear la transcripción o traducción. Así, con el progreso del silenciamiento génico post-transcripcional, y en particular del ARN de interferencia (RNA interferente o RNAi), se han desarrollado herramientas que permiten la inhibición específica de la expresión de un gen. La inhibición de la expresión de la proteína GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18 y/o LHX8 constituiría por ende la inhibición de su actividad biológica, y en concreto, de la actividad que está contribuyendo al agravamiento de las características tumorales de las células cancerosas y/o a la aparición de enfermedades neurodegenerativas.

Por "polinucleótidos antisentido" se entienden cadenas de ribonucleótidos o desoxirribonucleótidos que pueden inhibir la producción de la proteína GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18 y/o LHX8 por uno de estos tres mecanismos:

1- Interfiriendo la transcripción, al hibridar en el gen estructural o en una región regulatoria del gen que codifica para GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, PDE3A, SPATA18 y/o LHX8. Puesto que la transcripción o expresión es bloqueada de manera efectiva por la hibridación del oligonucleótido antisentido con el ADN, disminuye la producción de GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, PDE3A, SPATA18 y/o LHX8.

2- La unión del oligonucleótido antisentido en el citoplasma con el ARNm, interfiriendo con la formación de la construcción de traducción propiamente dicha, inhibiendo la traducción de ARNm a la proteína.

3- La formación de un ARNm - antisentido dúplex que permite una rápida degradación del ARNm dúplex por ARNasas (como ARNasa H). Esto da lugar a una menor producción de GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, LHX8.

5 Oligonucleótidos antisentido capaces de modular la actividad de GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18 y/o LHX8 son conocidas en el estado de la técnica. Por ejemplo, y sin limitarnos, podría ser una secuencia de ribonucleótidos o ARN que pertenece al denominado siRNA (small interfering RNA), ARN pequeño de interferencia o ARN de silenciamiento, capaz de inhibir la expresión genética de la proteína GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18 y/o LHX8. En el contexto de la
10 presente memoria se entiende como "siRNA" (small interfering RNA ó ARN pequeño de interferencia) una clase de ARN de doble cadena de 19 a 25 nucleótidos de largo, y más preferentemente entre 21 y 23 nucleótidos, que está involucrado en la ruta de la interferencia de ARN, donde el siRNA interfiere la expresión de un gen específico.

15 Adicionalmente resulta evidente para un experto en la materia que una gran cantidad de polinucleótidos de mRNA pueden traducirse a GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18 y/o LHX8 como consecuencia, por ejemplo, de que el código genético es degenerado. Cualquier siRNA capaz de inhibir la traducción de estos mRNA también forman parte de la invención.

20 La preparación de la secuencia de siRNA de la invención o de la construcción de RNA de la invención sería evidente para un experto en la materia, y se podría llevar a cabo por síntesis química, lo cual permite además la incorporación de modificaciones químicas tanto en los distintos nucleótidos del producto como la incorporación de otros compuestos químicos en cualquiera de los extremos. Por otro lado, la síntesis también podría realizarse
25 enzimáticamente utilizando cualquiera de las RNA polimerasas disponibles. La síntesis enzimática también permite alguna modificación química de los productos o RNAs inhibidores.

El diseño de la secuencia de nucleótidos del siRNA de la invención también sería evidente para un experto en la materia. Así, se podría realizar mediante un diseño aleatorio en el que se seleccionen 19-25 bases del ARNm diana sin tener en cuenta la secuencia o la información posicional que tiene en el transcrito. Otra alternativa no limitativa de la presente invención sería
30 el diseño convencional mediante parámetros simples desarrollados por los pioneros de la técnica (Calipel, A. et al., 2003. J Biol Chem. 278(43): 42409-42418) completados con un análisis BLAST de nucleótidos. Otra posibilidad podría ser un diseño racional, en el que se emplee un procedimiento informático dirigido a identificar las dianas óptimas de siRNA en un ARNm. Las secuencias diana se analizan en grupos de 19 nucleótidos a la vez y se identifican

las que tienen mejores características en función de un algoritmo que incorpora un gran número de parámetros termodinámicos y de secuencia.

También podría formar parte de la composición de la invención una construcción genética de ADN, la cual dirigiría la transcripción in vitro o intracelular de la secuencia siRNA o construcción de ARN de la invención, y que comprende, al menos, uno de los siguientes tipos de secuencias: a) secuencia de nucleótidos de ADN, preferentemente de doble cadena, que comprende, al menos, la secuencia codificante del siRNA de la invención o de la construcción de ARN de la invención para su transcripción, o, b) secuencia de nucleótidos de ADN, preferentemente de doble cadena, correspondiente a un sistema o vector de expresión génica que comprende la secuencia codificante de la secuencia de ARN de la invención operativamente enlazada con, al menos, un promotor que dirija la transcripción de dicha secuencia de nucleótidos de interés, y con otras secuencias necesarias o apropiadas para la transcripción y su regulación adecuada en tiempo y lugar, por ejemplo, señales de inicio y terminación, sitios de corte, señal de poliadenilación, origen de replicación, activadores transcripcionales (enhancers), silenciadores transcripcionales (silencers), etc.. para su uso en aquellos contextos patológicos en los que GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18 y/o LHX8 está contribuyendo al agravamiento de las características y/o a la aparición de la enfermedad. Múltiples de estas construcciones, sistemas o vectores de expresión pueden ser obtenidos por métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia (Sambrook et al. 2001. Molecular Cloning: A Laboratory Manual. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York)

Las composiciones de la presente invención permiten la transfección del siRNA de la invención al interior de una célula, in vivo o in vitro. La transfección se podría llevar a cabo, pero sin limitarnos a, transfección directa o vectores que faciliten el acceso del siRNA al interior de la célula. Así, ejemplos de estos vectores son, sin limitarse a, retrovirus, lentivirus, adenovirus, virus adeno-asociados, virus del Herpes simplex, plásmidos de DNA no virales, liposomas catiónicos y conjugados moleculares. Así, por ejemplo, los siRNA de la presente invención, así como ARN o ADN precursores de estos siRNA, pueden conjugarse con péptidos de liberación u otros compuestos para favorecer el transporte de estos siRNA al interior de la célula.

El término "anticuerpo" tal como se emplea en esta memoria, se refiere a moléculas de inmunoglobulinas y porciones inmunológicamente activas de moléculas de inmunoglobulinas, es decir, moléculas que contienen un sitio de fijación de antígeno que se une específicamente (inmunorreacciona con) la proteína GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18 y/o LHX8. Ejemplos de porciones de moléculas de inmunoglobulinas inmunológicamente activas, incluyen fragmentos F(ab) y F(ab')₂ que pueden ser generados

tratando el anticuerpo con una enzima tal como la pepsina. Puede ser un anticuerpo monoclonal o policlonal.

Los anticuerpos capaces de unirse a la proteína GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18 y/o LHX8 pueden ser empleados para inhibir la actividad de dicha proteína. Tales anticuerpos están disponibles comercialmente (como por ejemplo, pero sin limitarse a ellos, los anticuerpos Anti- GPR83, Anti-KIT, Anti-TACR1, Anti-TACR3, Anti-MC3R, Anti-RARRES2, Anti-CRABP1, Anti-MOXD1, Anti-SPATA18 y/o Anti-LHX8 comercializados por Sigma-Aldrich. Los anticuerpos pueden ser policlonales (incluyen típicamente anticuerpos distintos dirigidos contra determinantes o epitopos distintos) o monoclonales (dirigidos contra un único determinante en el antígeno). El anticuerpo monoclonal puede ser alterado bioquímicamente, por manipulación genética, o puede ser sintético, careciendo, posiblemente, el anticuerpo en su totalidad o en partes, de porciones que no son necesarias para el reconocimiento de la proteína y estando sustituidas por otras que comunican al anticuerpo propiedades ventajosas adicionales. El anticuerpo puede ser también recombinante, quimérico, humanizado, sintético o una combinación de cualquiera de los anteriores.

Un "anticuerpo o polipéptido recombinante" (rAc) es uno que ha sido producido en una célula hospedadora que ha sido transformada o transfectada con el ácido nucleico codificante del polipéptido, o produce el polipéptido como resultado de la recombinación homóloga.

Estos rAc se pueden expresar y dirigir hacia subcompartimentos celulares específicos cuando se les incorpora las secuencias apropiadas para el tráfico intracelular. Estos anticuerpos se denominan intrabodies, y han demostrado su eficacia no sólo para desviar proteínas de su compartimento habitual o bloquear interacciones entre proteínas implicadas en vías de señalización, sino también para activar proteínas intracelulares.

También forman parte de la invención las construcciones genéticas de DNA capaces de transcribirse a un péptido, anticuerpo o fragmento de anticuerpo, para su uso en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, preferiblemente EP. Dicha construcción genética de DNA dirigiría la transcripción in vitro o intracelular de la secuencia del anticuerpo o fragmento del mismo, y comprende, al menos, uno de los siguientes tipos de secuencias: a) secuencia de nucleótidos de DNA, preferentemente de doble cadena, que comprende, al menos, la secuencia codificante del anticuerpo de la invención o del fragmento de anticuerpo de la invención para su transcripción in vitro, o intracelular, b) secuencia de nucleótidos de DNA, preferentemente de doble cadena, correspondiente a un sistema o vector de expresión génica que comprende la secuencia codificante de la secuencia de anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la invención operativamente enlazada con, al menos, un promotor que dirija la

transcripción de dicha secuencia de nucleótidos de interés, y con otras secuencias necesarias o apropiadas para la transcripción y su regulación adecuada en tiempo y lugar, por ejemplo, señales de inicio y terminación, sitios de corte, señal de poliadenilación, origen de replicación, activadores transcripcionales (enhancers), silenciadores transcripcionales (silencers), etc.. para su uso en aquellos contextos patológicos que transcurren enfermedad neurodegenerativa, y preferiblemente EP.

Un "ribozima" tal y como se entiende en la presente invención, se refiere a un polinucleótido catalítico (típicamente RNA), que puede construirse para reconocer específicamente, por hibridación, un mRNA y fragmentarlo o eliminar su expresión. Las ribozimas pueden introducirse en la célula como moléculas de RNA catalíticas o como construcciones genéticas que se expresan a moléculas catalíticas de RNA. Los autores de la presente invención han visto, tal y como se muestra en los ejemplos, que la administración de un agonista selectivo del receptor GPR83 aumenta la expresión génica de GDNF en un 70% en el cuerpo estriado de ratón (véase figura 5).

En una realización preferida de este aspecto de la invención, el agente modulador de **GPR83** de la invención es una molécula orgánica, y más preferiblemente, la molécula orgánica se selecciona de la lista que consiste en sumatriptan, naltrexone, soproterenol, nor-BNI, LY-25582, candesartan, Gr 113808, prazosin, SB 204070, 2-5A-anti-hTR, PACPX, arformoterol, haloperidol, salbutamol, sertindole, Talactoferrin, losartan, DPCPX, tamsulosin, morphine, immepip, beta-FNA, ergotamine, carmoterol, lisuride, formoterol, buprenorphine, Ziprasidone, fentanyl, risperidone, pimozide, rolofylline, L017874, carvedilol, metergoline, butorphanol, BRL 52537, oxymorphone, telmisartan, salmeterol, atosiban, fluphenazine, ketanserin, propranolol, phenazocine, bromocriptine, timolol, aripiprazole, etonitazene, Cv 11194, AGN-PC-0MTVX5, AGN-PC-0MX7TZ, AGN-PC-0MX7WM, AGN-PC-0MXM18, AGN-PC-0MXM22, AGN-PC-0N2ZT3, AGN-PC-0N446Z, AGN-PC-0N4HHZ, AGN-PC-0N4HIA, AGN-PC-0MXM1X, AGN-PC-0N3R49, L007604, AGN-PC-04TG3Y, AGN-PC-07324X, AGN-PC-0N2MDU, AGN-PC-0N3D9N, AGN-PC-0N3DHA, AGN-PC-0N3R37, ChEMBL139452, AGN-PC-0N4UVV, AGN-PC-0N5806, AGN-PC-0N2M3B, endothelin-1, AGN-PC-0757N7, ChEMBL352771, L010979, AGN-PC-0MX7CW, ChEMBL96075, ChEMBL339004, ChEMBL136465, bremazocine, nor-BNI, cyclazocine, AC1L2VE3, 20682-s, NSC-711031, dynorphin A., SC-43854, JDtic, ChEMBL64019, DNC011801, AGN-PC-00Q310, AGN-PC-00Q312, AGN-PC-00Q311, AGN-PC-00S7CJ, RTI-5989-23, AGN-PC-004S79, DNC011805, o cualquiera de sus sales, preferiblemente cualquier sal farmacéuticamente aceptable, ésteres, tautómeros, polimorfos, hidratos farmacéuticamente aceptables, o un isómero, profármacos, derivados, solvatos o análogos, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, el agente modulador de **KIT** de la invención es una molécula orgánica, y más preferiblemente, la molécula orgánica se selecciona de la lista que consiste en AGN-PC-0BEHKL, R406 free base, dasatinib, sunitinib, Ki20227, cediranib, SU14813, PD173955, tandutinib, linifanib, Foretinib, axitinib, pazopanib, motesanib, 5 jnj-28312141, quizartinib, NVP-AST487, nintedanib, dovitinib, masitinib, glucose, staurosporine, imatinib, Kinome_469, Kinome_589, AZD1152-HQPA, Kinome_767, Kinome_462, Kinome_534, sorafenib, nilotinib, brivanib, chitin, Kinome_582, Rps27a, Flt-3 inhibito, compound C, Lck inhibitor, GNF-Pf-3800, MgADP, KW-2449, ChEMBL2403879, o cualquiera de sus sales, preferiblemente cualquier sal farmacéuticamente aceptable, ésteres, tautómeros, 10 polimorfos, hidratos farmacéuticamente aceptables, o un isómero, profármacos, derivados, solvatos o análogos, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, el agente modulador de **TACR1** de la invención es una molécula orgánica, y más preferiblemente, la molécula orgánica se selecciona de la lista que consiste en vofopitant, aprepitant, AGN-PC-02Z5HN, DNC008305, 15 ChEMBL507340, ChEMBL555504, ChEMBL557188, ChEMBL2419537, ChEMBL2419542, ChEMBL1766208, AGN-PC-088WC4, AGN-PC-0BTIAO, ChEMBL2419544, AGN-PC-07C5VQ, CP-96345, orvepitant, AGN-PC-09M0HL, ChEMBL2419538, ChEMBL1766204, L014901, AGN-PC-07208D, L022327, AGN-PC-09M0MR, AGN-PC-01549N, AGN-PC-08Y2KI, ChEMBL2419541, ChEMBL2419543, AGN-PC-02Z5ID, AGN-PC-07R7I9, AGN-PC-09LZ0P, 20 L021432, AGN-PC-0720V7, casopitant, BHSar-SP, AGN-PC-08Y2OG, substance P analogue, nolpitantium, ChEMBL418800, AC1O0TP7, L 742694, L018868, R7OYP6N58F, L022606, L018870, L016539, NKP608, L018869, CTK0F3688, L022620, AGN-PC-0IP2OW, o cualquiera de sus sales, preferiblemente cualquier sal farmacéuticamente aceptable, ésteres, tautómeros, polimorfos, hidratos farmacéuticamente aceptables, o un isómero, profármacos, derivados, 25 solvatos o análogos, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, el agente modulador de **TACR3** de la invención es una molécula orgánica, y más preferiblemente, la molécula orgánica se selecciona de la lista que consiste en ChEMBL583102, ChEMBL2347657, AGN-PC-0JHGX4, AGN-PC-0JHH57, AGN-PC-0JHH58, AGN-PC-0JHH82, AGN-PC-0JHH83, AGN-PC-0JHHB6, 30 AGN-PC-0JHHB7, AGN-PC-0JHHE9, AGN-PC-0JHHGX, AGN-PC-0JHHGY, AGN-PC-0JHHJP, AGN-PC-0JHHJQ, AGN-PC-0JHHMQ, AGN-PC-0JHHMR, AGN-PC-0JHHPB, AGN-PC-0JHHPC, AGN-PC-0JHHS6, AGN-PC-0JHHS7, AGN-PC-0JHHVC, AGN-PC-0JHHYR, AGN-PC-0JHHYS, AGN-PC-0JHI23, AGN-PC-0JHI24, AGN-PC-0JJJM8, uperolein, AGN-PC-0JLIR, NKB [MePhe7], osanetant, AGN-PC-0JHGX5, kassinin, eledoisin, ChEMBL74956, 35 L018898, AGN-PC-074JCE, ChEMBL78284, ChEMBL80355, AGN-PC-0JHHE8, ChEMBL3104783, vofopitant, aprepitant, AGN-PC-02Z5HN, DNC008305, ChEMBL507340,

CHEMBL555504, CHEMBL557188, CHEMBL2419537, CHEMBL2419542, CHEMBL1766208, o cualquiera de sus sales, preferiblemente cualquier sal farmacéuticamente aceptable, ésteres, tautómeros, polimorfos, hidratos farmacéuticamente aceptables, o un isómero, profármacos, derivados, solvatos o análogos, o cualquiera de sus combinaciones.

- 5 En otra realización preferida, el agente modulador es un antagonista de **TACR3**, y preferiblemente se selecciona de entre SB 218795 (CAS No: 174635-53-1), SB 222200 (CAS Number: 174635-69-9), SB 223412 (CAS Number: 174636-32-9), o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, el agente modulador de **MC3R** de
10 la invención es una molécula orgánica, y más preferiblemente, la molécula orgánica se selecciona de la lista que consiste en NDP-MSH (Melanotan), D-Phe7 (Melanotan II), alpha-MSH, CHEMBL3287323, AGN-PC-075V3K, CHEMBL3287329, AGN-PC-075QLV, SHU-9119, DNC005518, CHEMBL3287325, CHEMBL3287327, CHEMBL3287322, CHEMBL3287324, CHEMBL3287328, AGN-PC-075FQ5, CHEMBL3287326, CHEMBL491870, CHEMBL212614,
15 AGN-PC-00OCO0, CHEMBL386081, AGN-PC-074GBC, AGN-PC-074QIF, AGN-PC-005S8E, PG-901, AGN-PC-074ZPY, AGN-PC-074ZQJ, CHEMBL215833, PG-911, AGN-PC-073LHK, CHEMBL267794, CHEMBL410763, Ac-His-D-Phe-Arg-Trp-NH₂, AGN-PC-071TN5, CHEMBL379054, DNC006269, gamma 2-MSH, CHEMBL435923, CHEMBL393075, AGN-PC-00HCB9, alpha-MSH, [NI., DNC006268, AMW3-130, AGN-PC-00OCO9, DNC006266,
20 CHEMBL503229, CHEMBL385000, AGN-PC-077KES, AGN-PC-0BTHZC, AGN-PC-071SVU, o cualquiera de sus sales, preferiblemente cualquier sal farmacéuticamente aceptable, ésteres, tautómeros, polimorfos, hidratos farmacéuticamente aceptables, o un isómero, profármacos, derivados, solvatos o análogos, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida, el agente modulador es un antagonista de **MC3R**, y
25 preferiblemente se selecciona de entre PG 106 (CAS No: 944111-22-2), HS 024 (CAS Number: 212370-59-7), JKC 363 (CAS Number: 436083-30-6), o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, el agente modulador de **RARRES2** de la invención es una molécula orgánica, y más preferiblemente, la molécula orgánica se selecciona de la lista que consiste en tazarotene, iptakalim, resolvin E1,
30 rosiglitazone, ácido eicosapentaenoico, o cualquiera de sus sales, preferiblemente cualquier sal farmacéuticamente aceptable, ésteres, tautómeros, polimorfos, hidratos farmacéuticamente aceptables, o un isómero, profármacos, derivados, solvatos o análogos, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, el agente modulador de **CRABP1**
35 de la invención es una molécula orgánica, y más preferiblemente, la molécula orgánica se

selecciona de la lista que consiste en tamibarotene, 11-cis-retinal, AC1L1CDO, axerophthene, diethylene glycol, 2-(N-morpholino)ethanesulfonic acid, Bis-Tris propane, AC1O5PXP, AC1NRCY9, DB08127, AGN-PC-088Y4Z, LDAO, acetaldehyde, vitamin A, isopropanol, myristic acid, glycochenodeoxycholic acid, crotonate, S-methylcysteine, glycocholate, cadmium, docosahexaenoic acid, ibuprofen, 3-phenylbutyric acid., barium, 3-(4-methoxyphenyl) propanoate, vaccenic acid, AC1L9MBM, carbazole butanoic acid, 3-(4-Methoxy-3-Methylphenyl)propanoic acid, DB07945, DB07283, F8A, o cualquiera de sus sales, preferiblemente cualquier sal farmacéuticamente aceptable, ésteres, tautómeros, polimorfos, hidratos farmacéuticamente aceptables, o un isómero, profármacos, derivados, solvatos o análogos, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, el agente modulador de **MOXD1** de la invención es una molécula orgánica, y más preferiblemente, la molécula orgánica se selecciona de la lista que consiste en CHEMBL433493, AGN-PC-00NULO, AGN-PC-0N3SZ3, AGN-PC-0N02TF, CHEMBL54434, o cualquiera de sus sales, preferiblemente cualquier sal farmacéuticamente aceptable, ésteres, tautómeros, polimorfos, hidratos farmacéuticamente aceptables, o un isómero, profármacos, derivados, solvatos o análogos, o cualquiera de sus combinaciones.

Los compuestos de la presente invención pueden incluir isómeros, dependiendo de la presencia de enlaces múltiples, incluyendo isómeros ópticos o enantiómeros, dependiendo de la presencia de centros quirales. Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y las mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la presente invención, es decir, el término isómero también se refiere a cualquier mezcla de isómeros, como diastereómeros, racémicos, etc., incluso a sus isómeros ópticamente activos o las mezclas en distintas proporciones de los mismos. Los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, así como sus mezclas, pueden separarse mediante técnicas convencionales.

Asimismo, dentro del alcance de esta invención se encuentran los profármacos de los compuestos de la invención. El término "prodroga" o "profármaco" tal como aquí se utiliza incluye cualquier derivado de un compuesto de la invención -por ejemplo y no limitativamente: ésteres (incluyendo ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, etc.), carbamatos, amidas, etc.- que al ser administrado a un individuo puede ser transformado directa o indirectamente en dicho compuesto de la invención en el mencionado individuo. Ventajosamente, dicho derivado es un compuesto que aumenta la biodisponibilidad del compuesto de la invención cuando se administra a un individuo o que potencia la liberación del compuesto de la invención en un compartimento biológico.

La naturaleza de dicho derivado no es crítica siempre y cuando pueda ser administrado a un individuo y proporcione el compuesto de la invención en un compartimento biológico de un individuo. La preparación de dicho profármaco puede llevarse a cabo mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

- 5 Tal como aquí se utiliza, el término "derivado" incluye tanto a compuestos farmacéuticamente aceptables, es decir, derivados del compuesto de la invención que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento o composiciones alimentarias, como derivados farmacéuticamente no aceptables, ya que éstos pueden ser útiles en la preparación de derivados farmacéuticamente aceptables.
- 10 Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos. En este sentido, el término "solvato", tal como aquí se utiliza, incluye tanto solvatos farmacéuticamente aceptables, es decir, solvatos del compuesto de la invención que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como solvatos farmacéuticamente no aceptables, los cuales pueden ser útiles en la preparación de solvatos o sales
- 15 farmacéuticamente aceptables. La naturaleza del solvato farmacéuticamente aceptable no es crítica siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el solvato es un hidrato.

Los solvatos pueden obtenerse por métodos convencionales de solvatación conocidos por los expertos en la materia.

- 20 Para su aplicación en terapia, los compuestos de fórmula (I) y/o (II), sus sales, profármacos o solvatos, se encontrarán, preferentemente, en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de
- 25 pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, y todavía más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% de compuesto de la invención, o de sus sales, solvatos o profármacos.

- Un **segundo aspecto** de la invención se refiere a una composición, de ahora en adelante
- 30 composición de la invención, que comprende un agente modulador de GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8 de la invención. En una realización preferida, además comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En otra realización preferida la composición de la invención es una composición farmacéutica. En otra realización preferida, además comprende otro principio activo.

Los adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los adyuvantes y vehículos conocidos por los técnicos en la materia y utilizados habitualmente en la elaboración de composiciones terapéuticas.

5 En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del agente o compuesto capaz de desarrollar la acción terapéutica determinada por sus propiedades farmacológicas, calculada para producir el efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras causas, por las características propias de los compuestos, incluyendo la edad, estado del paciente, la severidad de la alteración o trastorno, y de la ruta y frecuencia de administración.

10 Los compuestos descritos en la presente invención, sus sales, profármacos y/o solvatos así como las composiciones farmacéuticas que los contienen pueden ser utilizados junto con otros fármacos, o principios activos, adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente, pueden ser proporcionados en forma de una composición separada para su
15 administración simultánea o no a la de la composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal, profármaco o solvato del mismo.

Por tanto, en otra realización preferida, la composición farmacéutica además comprende otro principio activo.

20 Como se emplea aquí, el término "principio activo", "sustancia activa", "sustancia farmacéuticamente activa", "ingrediente activo" ó "ingrediente farmacéuticamente activo" significa cualquier componente que potencialmente proporcione una actividad farmacológica u otro efecto diferente en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento, o prevención de una enfermedad, o que afecta a la estructura o función del cuerpo del hombre u otros animales. El término incluye aquellos componentes que promueven un cambio químico en la elaboración del
25 fármaco y están presentes en el mismo de una forma modificada prevista que proporciona la actividad específica o el efecto.

En otra realización preferida de este aspecto, la composición de la invención consiste en un agente modulador de la invención como único principio activo, aunque puede contener excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables.

30 Otro **aspecto** de la invención se refiere a una forma farmacéutica, de ahora en adelante forma farmacéutica de la invención, que comprende un agente modulador de la invención o la composición de la invención.

En esta memoria se entiende por "forma farmacéutica" la mezcla de uno o más principios activos con o sin aditivos que presentan características físicas para su adecuada dosificación,

conservación, administración y biodisponibilidad. En otra realización preferida de la presente invención, las composiciones y formas farmacéuticas de la invención son adecuadas para la administración oral, en forma sólida o líquida. Las posibles formas para la administración oral son tabletas, cápsulas, siropes o soluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en el ámbito farmacéutico, como agentes agregantes (p.e. sirope, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinil pirrolidona), rellenos (p.e. lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina), disgregantes (p.e. almidón, polivinil pirrolidona o celulosa microcristalina) o un surfactante farmacéuticamente aceptable como el lauril sulfato de sodio. Otras formas farmacéuticas pueden ser los sistemas coloidales, dentro de los cuales se incluyen nanoemulsiones, nanocápsulas y nanopartículas poliméricas.

Las composiciones para administración oral pueden ser preparadas por métodos los convencionales de Farmacia Galénica, como mezcla y dispersión. Las tabletas se pueden recubrir siguiendo métodos conocidos en la industria farmacéutica. Las composiciones y formas farmacéuticas se pueden adaptar para la administración parenteral, como soluciones estériles, suspensiones, o liofilizados de los productos de la invención, empleando la dosis adecuada. Se pueden emplear excipientes adecuados, como agentes tamponadores del pH o surfactantes.

Las formulaciones anteriormente mencionadas pueden ser preparadas usando métodos convencionales, como los descritos en las Farmacopeas de diferentes países y en otros textos de referencia.

El término "medicamento", tal y como se usa en esta memoria, hace referencia a cualquier sustancia usada para prevención, diagnóstico, alivio, tratamiento o curación de enfermedades en el hombre y los animales.

La administración de los compuestos, composiciones o formas farmacéuticas de la presente invención puede ser realizada mediante cualquier método adecuado, como la infusión intravenosa y las vías oral, tópica o parenteral. La administración oral es la preferida por la conveniencia de los pacientes y por el carácter crónico de las enfermedades a tratar.

La cantidad administrada de un compuesto de la presente invención dependerá de la relativa eficacia del compuesto elegido, la severidad de la enfermedad a tratar y el peso del paciente. Sin embargo, los compuestos de esta invención serán administrados una o más veces al día, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 veces diarias, con una dosis total entre 0.1 y 1000 mg/Kg/día. Es importante tener en cuenta que puede ser necesario introducir variaciones en la dosis, dependiendo de la edad y de la condición del paciente, así como modificaciones en la vía de administración.

Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden ser empleados junto con otros medicamentos en terapias combinadas. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición o de otra composición diferente, para su administración al mismo tiempo o en tiempos diferentes.

5

MÉTODOS DE SCREENING

Otro **aspecto** de la invención se refiere a un método de selección de agentes terapéuticos útiles en la prevención, mejora y/o el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa que comprende:

- 10 a) poner en contacto el compuesto a analizar con el polipéptido GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8,
- b) detectar la unión de dicho compuesto a analizar con el polipéptido GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8.

Más preferiblemente, la enfermedad neurodegenerativa es la EP.

- 15 Los compuestos que se unen al polipéptido GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8 se identificarían como agentes terapéuticos potenciales frente a la enfermedad neurodegenerativa, y más específicamente frente a la EP.

Como se ha dicho, estos ensayos pueden implicar el polipéptido completo GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8, un fragmento
20 biológicamente activo del mismo, o una proteína de fusión que implique toda o una porción del polipéptido GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8. Determinar la capacidad de un compuesto para modular la actividad de GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8 puede realizarse, por ejemplo, determinando la capacidad de GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2,
25 CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8 de unirse o interaccionar con una molécula diana de dicho compuesto, de manera directa o indirecta. Pueden ser también ensayos de actividad, midiendo de manera directa o indirecta la actividad de GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8. También puede ser un ensayo de expresión, determinando de manera directa o indirecta la expresión del mRNA de *Gpr83*, *Kit*,
30 *Tacr1*, *Tacr3*, *Mc3r*, *Rarres2*, *Crabp1*, *Moxd1*, *Spata18*, y/o *Lhx8* o de la proteína GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8. Estos ensayos también pueden combinarse con un ensayo *in vivo* midiendo el efecto de un compuesto test sobre los síntomas de enfermedades relacionadas con GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R,

RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8, y en concreto una enfermedad neurodegenerativa, preferiblemente la EP (por ejemplo, pero sin limitarse, sobre modelos animales u otros sistemas modelo conocidos en la técnica).

5 Los compuestos a testar empleados en el método de selección de agentes terapéuticos no se limitan a moléculas orgánicas de bajo peso molecular, proteínas (incluyendo anticuerpos), péptidos, oligonucleótidos, etc. Pueden ser compuestos naturales y/o sintéticos.

Por ejemplo, anticuerpos capaces de unirse a un epítipo de *GPR83*, *KIT*, *TACR1*, *TACR3*, *MC3R*, *RARRES2*, *CRABP1*, *MOXD1*, *SPATA18*, y/o *LHX8*, que pueden ser empleados terapéuticamente, como se ha expuesto anteriormente, pueden emplearse también en ensayos
10 inmunohistoquímicos, como Western blots, ELISAs, radioinmunoensayos, ensayos de inmunoprecipitación, o otros ensayos inmunohistoquímicos conocidos en el estado de la técnica. Los polipéptidos *GPR83*, *KIT*, *TACR1*, *TACR3*, *MC3R*, *RARRES2*, *CRABP1*, *MOXD1*, *SPATA18*, y/o *LHX8* pueden emplearse para inmunizar a un animal, para obtener anticuerpos policlonales. También se pueden preparar anticuerpos monoclonales mediante técnicas que
15 permiten la producción de anticuerpos por líneas celulares en cultivo, entre las que se incluyen, pero sin limitarse, hibridomas, hibridomas de células B humanas. Técnicas para producir anticuerpos quiméricos, humanizados o sintéticos son conocidas.

Los agentes terapéuticos identificados por el método de selección aquí descrito pueden ser usados en un modelo animal o de otro tipo para determinar el mecanismo de acción de dicho
20 agente. Más aún, los agentes terapéuticos seleccionados por el método aquí descrito se emplearían en el tratamiento de enfermedades que cursen con la alteración de *GPR83*, *KIT*, *TACR1*, *TACR3*, *MC3R*, *RARRES2*, *CRABP1*, *MOXD1*, *SPATA18*, y/o *LHX8* y, en concreto, una enfermedad neurodegenerativa, preferiblemente la EP.

En otro **aspecto** de la invención se describe un método de selección de agentes terapéuticos
25 útiles en la prevención, mejora y/o el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, que comprende:

- a) determinar la actividad de *GPR83*, *KIT*, *TACR1*, *TACR3*, *MC3R*, *RARRES2*, *CRABP1*, *MOXD1*, *SPATA18*, y/o *LHX8* a una concentración establecida del compuesto a analizar o en ausencia de dicho compuesto,
- 30 b) determinar la actividad de *GPR83*, *KIT*, *TACR1*, *TACR3*, *MC3R*, *RARRES2*, *CRABP1*, *MOXD1*, *SPATA18*, y/o *LHX8* a una concentración del compuesto a analizar diferente de la de a).

Compuestos que den lugar a una actividad diferente de GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8 se identificarían como agentes terapéuticos potenciales frente a la enfermedad neurodegenerativa, y preferiblemente de la EP.

5 *MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE DATOS ÚTILES PARA EL DIAGNÓSTICO*

Las enfermedades en las que la alteración de la actividad de GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8 puede ser diagnóstica, y en concreto las enfermedades neurodegenerativas, más concretamente la EP, pueden ser detectadas midiendo la cantidad de ácidos nucleicos (ADN y/o ARN y/o mARN) que codifican para GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, PDE3A, SPATA18, y/o LHX8, o la cantidad de proteína GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8 que se expresa, en comparación con células normales. La detección de los oligonucleótidos puede hacerse por métodos bien conocidos en el estado de la técnica (como por ejemplo, pero sin limitarse, sondas con nucleótidos marcados, hibridación ADN-ADN ó ADN-ARN, amplificación por PCR empleando nucleótidos marcados, la RT-PCR).

Procedimientos para detectar la expresión de la proteína GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8 también son bien conocidos en el estado de la técnica, como por ejemplo anticuerpos poli o monoclonales, ELISA, radioinmunoensayo (RIA), y FACS (fluorescence activated cell sorting).

Por tanto, en otro **aspecto** de la invención se describe un método para la recolección de datos útiles en el diagnóstico y/o pronóstico de una enfermedad neurodegenerativa que comprende:

- a) determinar la expresión de GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8 en una muestra extraída de un mamífero,
- b) comparar los valores de la expresión de GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8 obtenidos en a) con los valores estándar en mamíferos sanos o enfermos.

En una realización preferida, la enfermedad neurodegenerativa es la EP.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

EJEMPLOS DE LA INVENCION

Materiales y métodos

Los ratones PV-tdTomato se obtuvieron del Laboratorio Jackson (C57BL/6-Tg (Pvalb-tdTomato) 15Gfng/J - JAX nº 027395, publicado originalmente en (3). Los ratones PV-Cre y tdTomato se obtuvieron cruzando PV (B6; 129P2-Pvalb^{tm1 (cre) Arbr} /J - JAX nº 008069, publicado originalmente en (5) con ratones reportero tdTomato (B6.Cg-Gt (ROSA) 26Sortm27.1 (CAGCOP4 * H134R / tdTomato). Todos los ratones fueron criados en el Servicio de Producción de Animal del Instituto de Biomedicina de Sevilla y alojados bajo un horario de iluminación de 12:12 h (se enciende a las 7:00 am) con acceso *ad libitum* a los alimentos y agua. Todos los experimentos se realizaron de acuerdo con las directrices de la Comunidad Europea (Directiva 86/609 / CEE del Consejo) y fueron aprobados por el comité ético de los hospitales Virgen Macarena y Virgen del Rocío (Sevilla , España) bajo la licencia de proyecto N ° 27-05-15-255 entregada por el Consejo de Andalucía. Se realizó un genotipado de rutina para detectar los alelos PV-Cre, tdTomato o Chr2-tdTomato. La PCR de PV-Cre se realizó con los oligos CreFW (5'- TGTTCAAGGATCGCCAG -3 ') y CreREV (5'-ACGGGCACTGTGTCCAG-3'). El alelo tdTomato se detectó con dTomFW (5'- ACTGCAGCGCTGGTCATATG -3 ') y dTomREV (5'- ACTCTTTGATGACCTCCTCG -3'). La presencia del alelo Chr2-tdTomato se verificó usando Chr2FW (5 '- GGCATTAAAGCAGCGTATCC - 3') y Chr2REV (5 '- CTGTTCTGTACGGCATGG - 3'). Para obtener el modelo experimental PV-Cre; tdTomato utilizado en este estudio, ratones PV-Cre heterocigotos (PVCre / +) fueron apareados con ratones Chr2-tdTomato heterocigotos para obtener las progenies F1 PVCre / +; Chr2-tdTomato / + con relación Mendeliana.

Disociación tisular y preparación celular

Las regiones cerebrales motoras y somatosensoriales (CTX) o estriado dorsal (ST) se disociaron en una suspensión celular utilizando un protocolo modificado de (6). Los ratones se sacrificaron al día 30 (P30) postnatal por sobredosificación de tiobarbital y se perfundieron intracardialmente con una solución de trabajo oxigenada enfriada con hielo con la formula: NaCl 87 mM, KCl 2,5 mM, NaH₂PO₄ 1,25 mM, NaHCO₃ 26 mM, sacarosa 75 mM, glucosa 20 mM, 1 mM CaCl₂, y 2 mM MgCl₂. El cerebro se diseccionó rápidamente y se transfirió a la solución de trabajo oxigenada enfriada con hielo y se mantuvo en la misma solución durante la sección en un vibratomo (VT1200 S, Leica) en rodajas de 300 µm de grosor (Bregma, AP: 1,34-1,82 mm). Las rodajas se colocaron en solución de trabajo oxigenada a 37°C durante 45 minutos. A continuación, el área de interés se disecó de cada rodaja, y el tejido se disoció utilizando el sistema de disociación de Papaína (Worthington), siguiendo las instrucciones del fabricante. Todas las soluciones se oxigenaron durante al menos 10 minutos con una mezcla

de CO₂ al 5% en O₂ (Air Liquide). La oxigenación y un corto tiempo de disección fueron cruciales para mantener una alta tasa de supervivencia en la suspensión celular. Después de esto, la suspensión celular obtenida se filtró con filtro de 20 µm (Biofil) y se mantuvo en una solución de trabajo oxigenada enfriada con 0,2% de albúmina de suero bovino (BSA). A
5 continuación, las células se clasificaron inmediatamente FACS.

FACS

Después de la disociación de células de CTX y de ST de ratones *PV-Cre; TdTomato* o *PV-tdTomato*, las células tdTomato-positivas se separaron usando un separador de células FACS Jazz (BD Biosciences). Las células tdTomato + se recogieron en PBS para análisis
10 inmunocitoquímicos, o se recogieron en una solución de RNAlater (Thermofisher) y se congelaron inmediatamente a -80°C hasta la extracción de ARN. El rendimiento obtenido a partir de dos ratones *PV-Cre; TdTomato* fue de ~ 2000 células / CTX y ~ 500-1000 células / ST. El rendimiento de *PV-tdTomato* fue ~ 5000 células / CTX y ~ 2000 células / ST. Cuando se necesitó, las células de dos o tres experimentos se agruparon para llegar a un total de 2000
15 células tdTomato + por replica, que se estima que es el mínimo requerido para llevar a cabo el análisis de microarrays.

CTX y ST preparación de tejido entero

Como se describe en la sección "Disociación de tejidos y preparación de células", los ratones se sacrificaron al día 30 (P30) postnatal por sobredosificación de tiobarbital, y se perfundieron
20 intracardialmente con una solución de trabajo oxigenada enfriada con hielo. El cerebro se diseccionó rápidamente y se transfirió a una solución de trabajo oxigenada enfriada con hielo y se mantuvo en la misma solución durante la sección en un vibratomo (VT1200 S, Leica) en rodajas de 300 µm de grosor. Las rodajas se colocaron en solución de trabajo oxigenada a 37°C durante 45 minutos. A continuación, el área de interés (corteza motora y estriado dorsal)
25 se disecó de cada rodaja y se congeló inmediatamente a -80 ° C para el aislamiento de ARN.

Preparación y cuantificación de ARN

El ARN total de muestras de tejidos enteros corticales y estriatales se aisló usando el sistema de aislamiento Trizol (Life Technologies), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Para
30 las interneuronas PV separadas por FACS, se eliminó la solución de RNAlater después de una centrifugación de 1 min a 5000 x g y se lisaron las células en 0,5 ml de reactivo de Trizol (Life Technologies) para aislar el ARN total siguiendo las instrucciones del fabricante. Se realizó una etapa adicional incubando la fase acuosa superior obtenida después de un gradiente inducido por cloroformo con 0,5 µg de glicógeno (SERVA, Alemania) a 4°C durante 12 h. La cantidad y calidad de ARN de las células tdTomato + separadas con FACS se determinó usando un

Bioanalyzer Agilent 2100. Las muestras de ARN con número de integridad (RIN) $\geq 7,8$ fueron procesadas para el análisis de microarrays. El rendimiento y la integridad del ARN de la muestra de tejido entero se determinó con la relación A260 / A280 usando un espectrofotómetro Nanodrop 2000 (Thermofischer).

5 *Análisis de microarrays*

El ARN se amplificó y marcó usando el Kit de Reactivos GeneChip WT PLUS (Affymetrix). La amplificación se realizó con 5 ng de ARN total siguiendo los procedimientos descritos en el manual de usuario del Kit de Reactivos WT PLUS. El ADNc amplificado se cuantificó, se fragmentó y se marcó en preparación para la hibridación con GeneChip Mouse Transcriptome 1.0 Array (Affymetrix) utilizando 5,5 μg de producto de ADNc “single-strand” y siguiendo los protocolos descritos en el manual del usuario. El lavado, la tinción (GeneChip Fluidics Station 450, Affymetrix) y el escaneado (GeneChip Scanner 3000, 10 Affymetrix) se realizaron siguiendo los protocolos descritos en el manual del usuario para las matrices de cartuchos. Los datos se procesaron para la resta de fondo de nivel de genes, la normalización y el resumen de señales (SST-RMA, espacio de señal transición multiarray robusto) utilizando Affymetrix Expression Console. El análisis de expresión diferencial de nivel de gen se realizó entonces utilizando Transcriptome Analysis Console 3.0 (Affymetrix). Se utilizó el test estadístico “ANOVA one-way between-subject” y se calcularon los valores de p ajustados con la tasa de descubrimiento falso (pFDR). La expresión de genes se consideró diferente entre los grupos con pFDR $< 0,05$ y el cambio > 2 o < -2 veces. Además, después de la normalización SST-RMA, los datos fueron analizados por LIMMA (Linear Models for Microarray Analysis) utilizando el R software. Este análisis aplica una t-test empíricamente ajustada mediante una prueba de Bayes. Por lo tanto, también se determinó la similitud de los perfiles de expresión génica entre las muestras utilizando análisis de agrupación jerárquica, para evaluar la diferencia de patrones de expresión génica entre las muestras utilizando análisis de componentes principales. La visualización de los genes expresados diferencialmente se llevó a cabo utilizando volcán parcela (Huber et al 2015) . Los datos brutos están disponibles a través de NCBI Gene Expression Omnibus (GEO) con número de acceso en serie [GEO: GSE100300], con fecha de lanzamiento retenida hasta 01/06/2018.

30 *RT-PCR cuantitativa en tiempo real (QPCR)*

Se realizó QPCR para validar los resultados de microarrays obtenidos a partir de las células PV-positiva separadas por FACS, así como para comparar las diferencias transcriptomic inducida por Cre entre la célula PV y el tejido de donde las células procedían. Se copió 0,8 μg de ARNc de células PV o 0,8 μg de ARN normal de muestras de tejido cortical y estriado a 35 ADNc usando el Kit de Transcripción Reversa QuantiTect (Qiagen) en un volumen final de 20 μl

y luego se completó a 100 µl con H₂O sin ARNasa. Las reacciones de PCR se realizaron en duplicados en un volumen total de 20 µl que contenía 1 µl de solución de ADNc, 10 µl de SYBR Green Fast Mix (Thermofischer), 1 µl de oligo FW, 1 µl de oligo REV y 7 µl de H₂O. Se realizaron reacciones de QPCR en un sistema de PCR en tiempo real rápido 7500 (Life Technologies). El nivel de expresión del gen Actb se estimó en cada muestra para normalizar la cantidad de ARNc y ARN con el fin de realizar cuantificaciones relativas. Los oligos utilizados para amplificar las muestras de cDNA se enumeran a continuación:

Lista de oligos utilizados para la análisis de QPCR

Gpr83

- 10 CATGTGTCATGTCAGTCGCTT (SEQ ID NO: 23)
TCCACTGCGATAGCTGTCAGA (SEQ ID NO: 24)

Kit

- GGCCTCACGAGTTCTATTTACG (SEQ ID NO: 25)
GGGGAGAGATTTCCCATCACAC (SEQ ID NO: 26)

15 ***Tac1r***

- GCTGCTCTCTTCGCCAGTAT (SEQ ID NO: 27)
GCCAGGACCCAGATGACAAA (SEQ ID NO: 28)

Tac3r

- G TTCACAGCGAGTGGTACTTT (SEQ ID NO: 29)
20 TCCGATGACAATCTTAGTGGCT (SEQ ID NO: 30)

Mc3r

- AAAGCCCTCACCTTGATCGG (SEQ ID NO: 31)
AGCACCATGGCGAAGAACAT (SEQ ID NO: 32)

Pde3a

- 25 TCCCAGTCAGGAACCAGCAT (SEQ ID NO: 33)
CAAGTTGCTTACGGCCCTC (SEQ ID NO: 34)

Rarres2

AGGACTGGAAAAAGCCGGAG (SEQ ID NO: 35)

ATTGGGCAGTGGACTATCCG (SEQ ID NO: 36)

Spata18

CCAAAAGCGAATCTTTACAAGCA (SEQ ID NO: 37)

5 TGTTTCGATGAGTTTCGATGCAAT (SEQ ID NO: 38)

Mox1d

ACACACAGTGATCGAGTTTAGC (SEQ ID NO: 39)

CGGGATCGTCATGGTGGTA (SEQ ID NO: 40)

Crabp1

10 AGGGGGATGGCCCTAAACT (SEQ ID NO: 41)

TGCACACCACATCATCGGC (SEQ ID NO: 42)

Lhx8

ACACGAGCTGCTACATTAAGGA (SEQ ID NO: 43)

CCAGTCAGTCGAGTGGATGTG (SEQ ID NO: 44)

15 . La especificidad de los oligos y la sensibilidad se probaron antes de su uso.

Inmunohistoquímica

Para determinar si la proteína c-Kit se expresa en las interneuronas PV, y si las diferencias observadas por análisis de microarrays y QPCR se tradujeron a niveles de proteína, secciones cerebrales se realizaron a partir de ratones silvestres de 2 meses de edad. A este orden, los animales fueron anestesiados profundamente por inyección intraperitoneal de tiobarbital y perfundidos intracardialmente con solución salina tamponada con fosfato 0,1 M (PBS), seguido con paraformaldehído al 4% en PBS pH 7,4. Después de una etapa de fijación de 1 h, los cerebros se lavaron en PBS, fueron crioprotectados en PBS con 30% de sacarosa, montados en Tissue-Tek® O.C.T. (Sakura®, Finetek), y se congelaron en hielo seco. Utilizando un criostato (CM 1950, Leica, Alemania), se obtuvieron secciones coronales de 10 µm en todo el cuerpo estriado y la corteza motora, se pegaron sobre portaobjeto Superfrost+ (Thermo Scientific), se secaron a temperatura ambiente y se almacenaron a -20°C hasta su uso. Se prepararon anticuerpos primarios y secundarios en PBS con 0,1% de Triton X-100 (PBST), 10% de suero

bovino fetal y 1 mg / ml de BSA (Sigma). Las secciones se incubaron con anticuerpos primarios anti-c-Kit (3074, Cell Signaling) a 1:1000 y anti-PV (PVG214, Swant) durante la noche a 4°C, y luego se incubaron con anticuerpos secundarios anti-IgG de conejo y anti-IgG de cabra conjugado con Alexa Fluor 488 y 568 respectivamente (Invitrogen) durante 1 hora a temperatura ambiente. Los núcleos se marcaron con 4', 6'-diamidino-2-fenilindol (Dapi, D9542, Sigma). Se obtuvieron imágenes inmuno-fluorescentes con un microscopio BX61 5 equipado con una cámara DP70 (Olympus) o un microscopio superresolución N-STORM (Nikon) equipado con un láser 405/488/561/647 nm.

Estimulación de GPR83

10 Ratones silvestre machos adultos se anestesiaron con ketamina/xilasina y se colocaron en un aparato estereotáxico. Se perforaron orificios bilaterales Ø 0,8 mm en el cráneo. Las coordenadas estereotáxicas para el sitio de inyección en el estriado fueron a-p: bregma - 0,5 mm, lateral: bregma +/- 1,5 mm, profundidad: 2,5 mm de la superficie del cráneo según el atlas cerebral del ratón de Paxinos. Usando una aguja 30G, se inyectaron lentamente 2 µl de 15 vehículo (solución salina) o 2 nmol mPEN (Pro-SAAS (219-240) / PEN (ratón), Phoenix Europe GmbH, 004-58) durante 10 minutos en el estriado derecho (ipsilateral). La inserción de la aguja 30G vacía en el estriado izquierdo (contralateral) fue el control de reacción a la cirugía (Sham). La herida se suturó y los animales se colocaron para recuperarse. Los ratones se sacrificaron a las 2 horas, 6 horas o 24 horas después de la estimulación. Los estriados derecho e izquierdo 20 se recogieron por separado y se congelaron instantáneamente en N2 líquido y se mantuvieron a -80°C hasta el procedimiento de extracción de ARN. *Gdnf* y *Fos* expresión génica fue examinado por QPCR (Taqman), y *Actb* utilizado para mRNA nivel normalización.

Resultados

25 1. Modelo *PV-Cre; tdTomato*

Primero se empleó un modelo de ratón reportero *PV-Cre; tdTomato* mostrando sólo ~ 40% de células PV-positivas con fluorescencia roja. Las células tdTomato + se capturaron de ST o CTX. Se recogieron 1000 a 4000 células en el CTX y 400 a 1000 células en el ST, que hizo ~ 3% a ~ 0,5% del número total de células, respectivamente. El análisis QPCR confirmó que las 30 células [ST] tdTomato + expresaron los genes *Gdnf* y *Pvalb* y las células [CTX] tdTomato + sólo expresaron *Pvalb*. Se extrajo ARN a partir de 2000 células por replicación (las células ST se reunieron a menudo de dos o tres experimentos) y se seleccionaron muestras con alta pureza para microarray (RIN > 7). Análisis por TAC (Affymetrix) mostró que 1366 genes tenían una significativa mayor expresión en células [ST] PV + en comparación con células [CTX] PV +. Se

seleccionaron 24 genes que cumplieron con nuestros criterios (alta diferencia de expresión + valor p muy bajo + codificación de la proteína o complejo + función reguladora), que fueron analizados por QPCR junto con todo el tejido ST y CTX. A partir de este segundo filtro, sólo dos genes mostraron alta expresión en células [ST] PV + y baja expresión en células [CTX] PV +, y
5 tejido ST y CTX: *Kit* y *Gpr83* (ver Figura 3).

2. Modelo PV-tdTomato

A pesar de los resultados positivos, se observó una variabilidad Cre-dependiente en la expresión génica de ratones *PV-Cre; tdTomato*, por lo que se optó por un segundo análisis en un nuevo modelo transgénico *PV-tdTomato*. Este modelo es más limpio ya que no hay
10 recombinasa Cre en las neuronas PV, y > 90% de las células PV + están marcadas con el fluoróforo tdTomato. Por lo general, se obtuvieron 4.000 a 10.000 células en el CTX y 1000 a 2500 células en el ST, que hizo ~ 2,5% a ~ 1% del número total de células respectivamente (la proporción esperada). Siguiendo los mismos pasos que con el modelo anterior, el análisis TAC mostró 491 genes regulados en células [ST] PV + en comparación con células [CTX] PV +.
15 Nueve genes fueron seleccionados para el análisis QPCR siguiendo el mismo criterio que en 1. Todos los 9 genes seleccionados mostraron alta expresión en las células [ST] PV + y baja expresión en [CTX] PV +, por lo tanto significa una alta y específica expresión en las neuronas PV estriatales (*Tacr1*, *Tacr3*, *Mc3r*, *Rarres2*, *Crabp1*, *Moxd1*, *Pde3a*, *Spata18* y *Lhx8*) (véase la figura 3).

20 Búsqueda en Allen Mouse Brain Atlas y GENSAT

Con el fin de orientar la investigación, se analizó la distribución de expresión génica en el cerebro del ratón en las páginas web Allen Mouse Brain Atlas (Seattle, Washington: Allen Institute for Brain Science, <http://mouse.brain-map.org>) y GENSAT (The Gene Proyecto de Atlas de Sistema Nervioso de Expresión (GENSAT), The Rockefeller University (Nueva York, NY), <http://gensat.org>). Los siguientes genes muestran una distribución que se consideró como
25 "PV-like" en el estriado: *Gpr83*, *Kit*, *Tacr1*, *Tacr3*, *Rarres2*, *Crabp1*, *Moxd1*, *Pde3a* y *Lhx8*. Combinado con los resultados de la QPCR, el mapeo de la expresión génica sugieren fuertemente que los genes seleccionados son específicos de las interneuronas PV en el estriado.

30 3. Expresión de cKit

Los experimentos inmunohistoquímicos revelan co-expresión de c-Kit y PV en el estriado (ver Figura 4). Nuestros datos muestran que el 99% de las neuronas PV + son cKit + mientras que sólo el 18% de las células cKit + son otras células PV-negativas. El alto nivel expresión de c-Kit en interneuronas PV valida los experimentos moleculares anteriores y sugieren fuertemente

que los genes propuestos son muy específicos a las interneuronas PV en el estriado y probablemente intervienen en la producción de GDNF por estas células.

Estimulación GPR83

- 5 Se ha probado *in vivo* el péptido proSAAS “mPEN”, un potente ligando específico de GPR83 (4). Las inyecciones estereotáxicas de 2 nmol de mPEN en el cuerpo estriado (ST) derecho indujeron un aumento del 70% de la expresión de *Gdnf* 2 horas después de la inyección en comparación con el vehículo (solución salina) (ver Figura 5). El nivel de expresión de *Gdnf* volvió a la normalidad 24 horas después de la estimulación de mPEN. La comparación entre el
- 10 ST ipsilateral (sitio de inyección de mPEN) y el ST contralateral (sham = inserción de la aguja sola) mostró que el mPEN indujo constantemente un aumento de GDNF en el sitio ipsilateral en el mismo animal. La cuantificación de *Fos* (marcador de activación neuronal) confirmó que la inducción neuronal se produjo en el ST ipsilateral versus el lado contralateral, así como en comparación con los animales tratados con el vehículo. Por lo tanto, se muestra que la
- 15 estimulación específica del receptor GPR83 activa efectivamente la síntesis de GDNF. A partir de estos datos se demuestra que la estimulación de GPR83 representa una nueva forma de inducir específicamente la síntesis endógena de GDNF por las interneuronas PV del cuerpo estriado y por lo tanto, se trata de una alternativa terapéutica para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, y en concreto para el tratamiento de la EP

REIVINDICACIONES

- 1.- Un agente modulador de la actividad de los genes *GPR83*, *KIT*, *TACR1*, *TACR3*, *MC3R*, *RARRES2*, *CRABP1*, *MOXD1*, *SPATA18*, y/o *LHX8*, o de las proteínas GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8 para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa.
- 2.- El agente modulador para su uso según la reivindicación anterior, donde la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Párkinson.
- 3.- El agente modulador para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde el agente modulador de GPR83 de la invención es una molécula orgánica que se selecciona de la lista que consiste en sumatriptan, naltrexone, soproterenol, nor-BNI, LY-25582, candesartan, Gr 113808, prazosin, SB 204070, 2-5A-anti-hTR, PACPX, arformoterol, haloperidol, salbutamol, sertindole, Talactoferrin, losartan, DPCPX, tamsulosin, morphine, immepip, beta-FNA, ergotamine, carmoterol, lisuride, formoterol, buprenorphine, Ziprasidone, fentanyl, risperidone, pimozide, rolofylline, L017874, carvedilol, metergoline, butorphanol, BRL 52537, oxymorphone, telmisartan, salmeterol, atosiban, fluphenazine, ketanserin, propranolol, phenazocine, bromocriptine, timolol, aripiprazole, etonitazene, Cv 11194, AGN-PC-0MTVX5, AGN-PC-0MX7TZ, AGN-PC-0MX7WM, AGN-PC-0MXM18, AGN-PC-0MXM22, AGN-PC-0N2ZT3, AGN-PC-0N446Z, AGN-PC-0N4HHZ, AGN-PC-0N4HIA, AGN-PC-0MXM1X, AGN-PC-0N3R49, L007604, AGN-PC-04TG3Y, AGN-PC-07324X, AGN-PC-0N2MDU, AGN-PC-0N3D9N, AGN-PC-0N3DHA, AGN-PC-0N3R37, ChEMBL139452, AGN-PC-0N4UVV, AGN-PC-0N5806, AGN-PC-0N2M3B, endothelin-1, AGN-PC-0757N7, ChEMBL352771, L010979, AGN-PC-0MX7CW, ChEMBL96075, ChEMBL339004, ChEMBL136465, bremazocine, nor-BNI, cyclazocine, AC1L2VE3, 20682-s, NSC-711031, dynorphin A, SC-43854, JDTic, ChEMBL64019, DNC011801, AGN-PC-00Q310, AGN-PC-00Q312, AGN-PC-00Q311, AGN-PC-00S7CJ, RTI-5989-23, AGN-PC-004S79, DNC011805, o cualquiera de sus sales, preferiblemente cualquier sal farmacéuticamente aceptable, ésteres, tautómeros, polimorfos, hidratos farmacéuticamente aceptables o cualquiera de sus combinaciones.
- 4.- El agente modulador para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el agente modulador de KIT de la invención es una molécula orgánica que se selecciona de la lista que consiste en AGN-PC-0BEHKI, R406 free base, dasatinib, sunitinib, Ki20227, cediranib, SU14813, PD173955, tandutinib, linifanib, Foretinib, axitinib, pazopanib, motesanib, jnj-28312141, quizartinib, NVP-AST487, nintedanib, dovitinib, masitinib, glucose, staurosporine, imatinib, Kinome_469, Kinome_589, AZD1152-HQPA, Kinome_767, Kinome_462, Kinome_534, sorafenib, nilotinib, brivanib, chitin, Kinome_582, Rps27a, Flt-3 inhibito,

compound C, Lck inhibitor, GNF-Pf-3800, MgADP, KW-2449, CHEMBL2403879, o cualquiera de sus sales, preferiblemente cualquier sal farmacéuticamente aceptable, ésteres, tautómeros, polimorfos, hidratos farmacéuticamente aceptables, o cualquiera de sus combinaciones.

5.- El agente modulador para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el agente modulador de TACR1 de la invención es una molécula orgánica que se selecciona de la lista que consiste en vofopitant, aprepitant, AGN-PC-02Z5HN, DNC008305, CHEMBL507340, CHEMBL555504, CHEMBL557188, CHEMBL2419537, CHEMBL2419542, CHEMBL1766208, AGN-PC-088WC4, AGN-PC-0BTIAO, CHEMBL2419544, AGN-PC-07C5VQ, CP-96345, orvepitant, AGN-PC-09M0HL, CHEMBL2419538, CHEMBL1766204, L014901, AGN-PC-07208D, L022327, AGN-PC-09M0MR, AGN-PC-01549N, AGN-PC-08Y2KI, CHEMBL2419541, CHEMBL2419543, AGN-PC-02Z5ID, AGN-PC-07R7I9, AGN-PC-09LZ0P, L021432, AGN-PC-0720V7, casopitant, BHSar-SP, AGN-PC-08Y2OG, substance P analogue, nolpitantium, CHEMBL418800, AC100TP7, L 742694, L018868, R7OYP6N58F, L022606, L018870, L016539, NKP608, L018869, CTK0F3688, L022620, AGN-PC-0IP2OW, o cualquiera de sus sales, preferiblemente cualquier sal farmacéuticamente aceptable, ésteres, tautómeros, polimorfos, hidratos farmacéuticamente aceptables, o cualquiera de sus combinaciones.

6.- El agente modulador para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el agente modulador de TACR3 de la invención es una molécula orgánica que se selecciona de la lista que consiste en CHEMBL583102, CHEMBL2347657, AGN-PC-0JHGX4, AGN-PC-0JHH57, AGN-PC-0JHH58, AGN-PC-0JHH82, AGN-PC-0JHH83, AGN-PC-0JHHB6, AGN-PC-0JHHB7, AGN-PC-0JHHE9, AGN-PC-0JHHGX, AGN-PC-0JHHGY, AGN-PC-0JHHJP, AGN-PC-0JHHJQ, AGN-PC-0JHHMQ, AGN-PC-0JHHMR, AGN-PC-0JHHPB, AGN-PC-0JHHPC, AGN-PC-0JHHS6, AGN-PC-0JHHS7, AGN-PC-0JHHVC, AGN-PC-0JHHYR, AGN-PC-0JHHYS, AGN-PC-0JHI23, AGN-PC-0JHI24, AGN-PC-0JJJM8, uperolein, AGN-PC-0JJLIR, NKB [MePhe7], osanetant, AGN-PC-0JHGX5, kassinin, eledoisin, CHEMBL74956, L018898, AGN-PC-074JCE, CHEMBL78284, CHEMBL80355, AGN-PC-0JHHE8, CHEMBL3104783, vofopitant, aprepitant, AGN-PC-02Z5HN, DNC008305, CHEMBL507340, CHEMBL555504, CHEMBL557188, CHEMBL2419537, CHEMBL2419542, CHEMBL1766208, o cualquiera de sus sales, preferiblemente cualquier sal farmacéuticamente aceptable, ésteres, tautómeros, polimorfos, hidratos farmacéuticamente aceptables, o cualquiera de sus combinaciones.

7.- El agente modulador para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el agente modulador de MC3R de la invención es una molécula orgánica que se selecciona de la lista que consiste en NDP-MSH (Melanotan), D-Phe7 (Melanotan II), alpha-MSH, CHEMBL3287323, AGN-PC-075V3K, CHEMBL3287329, AGN-PC-075QLV, SHU-9119, DNC005518, CHEMBL3287325, CHEMBL3287327, CHEMBL3287322, CHEMBL3287324, CHEMBL3287328, AGN-PC-075FQ5, CHEMBL3287326, CHEMBL491870, CHEMBL212614,

AGN-PC-00OCO0, ChEMBL386081, AGN-PC-074GBC, AGN-PC-074QIF, AGN-PC-005S8E, PG-901, AGN-PC-074ZPY, AGN-PC-074ZQJ, ChEMBL215833, PG-911, AGN-PC-073LHK, ChEMBL267794, ChEMBL410763, AGN-PC-071TN5, ChEMBL379054, DNC006269, gamma 2-MSH, ChEMBL435923, ChEMBL393075, AGN-PC-00HCB9, alpha-MSH, [NI.,
5 DNC006268, AMW3-130, AGN-PC-00OCO9, DNC006266, ChEMBL503229, ChEMBL385000, AGN-PC-077KES, AGN-PC-0BTHZC, Ac-His-D-Phe-Arg-Trp-NH₂, AGN-PC-071SVU, o cualquiera de sus sales, preferiblemente cualquier sal farmacéuticamente aceptable, ésteres, tautómeros, polimorfos, hidratos farmacéuticamente aceptables, o cualquiera de sus combinaciones.

10 8.- El agente modulador para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde el agente modulador de RARRES2 de la invención es una molécula orgánica que se selecciona de la lista que consiste en tazarotene, iptakalim, resolvin E1, rosiglitazone, ácido eicosapentaenoico o cualquiera de sus sales, preferiblemente cualquier sal farmacéuticamente aceptable, ésteres, tautómeros, polimorfos, hidratos farmacéuticamente aceptables, o un
15 isómero, profármacos, derivados, solvatos o análogos, o cualquiera de sus combinaciones.

9.- El agente modulador para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde el agente modulador de CRABP1 de la invención es una molécula orgánica que se selecciona de la lista que consiste en tamibarotene, 11-cis-retinal, AC1L1CDO, axerophthene, diethylene glycol, 2-(N-morpholino)ethanesulfonic acid, Bis-Tris propane, AC1O5PXP,
20 AC1NRCY9, DB08127, AGN-PC-088Y4Z, LDAO, acetaldehyde, vitamin A, isopropanol, myristic acid, glycochenodeoxycholic acid, crotonate, S-methylcysteine, glycocholate, cadmium, docosahexaenoic acid, ibuprofen, 3-phenylbutyric acid, barium, 3-(4-methoxyphenyl) propanoate , vaccenic acid, AC1L9MBM, carbazole butanoic acid, 3-(4-Methoxy-3-Methylphenyl)propanoic Acid, DB07945, DB07283, F8A, o cualquiera de sus sales,
25 preferiblemente cualquier sal farmacéuticamente aceptable, ésteres, tautómeros, polimorfos, hidratos farmacéuticamente aceptables, o cualquiera de sus combinaciones.

10.- El agente modulador para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde el agente modulador de MOXD1 de la invención es una molécula orgánica que se selecciona de la lista que consiste en ChEMBL433493, AGN-PC-00NUL0, AGN-PC-0N3SZ3, AGN-PC-
30 0N02TF, ChEMBL54434, o cualquiera de sus sales, preferiblemente cualquier sal farmacéuticamente aceptable, ésteres, tautómeros, polimorfos, hidratos farmacéuticamente aceptables, o cualquiera de sus combinaciones.

11.- El agente modulador para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el agente modulador es un agonista para *GPR83*, *KIT*, *TACR1*, *TACR3*, *MC3R* y/o *LHX8*, o un
35 agente agonista para *GPR83*, *KIT*, *TACR1*, *TACR3*, *MC3R* y/o *LHX8*.

- 12.- El agente modulador para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el agente modulador es un antagonista para *GPR83*, *KIT*, *TACR1*, *TACR3*, *MC3R* y/o *LHX8*, o un agente antagonista para *GPR83*, *KIT*, *TACR1*, *TACR3*, *MC3R* y/o *LHX8*.
- 13.- Una composición que comprende un agente modulador de *GPR83*, *KIT*, *TACR1*, *TACR3*,
5 *MC3R*, *RARRES2*, *CRABP1*, *MOXD1*, *SPATA18*, y/o *LHX8*, o de las proteínas *GPR83*, *KIT*,
TACR1, *TACR3*, *MC3R*, *RARRES2*, *CRABP1*, *MOXD1*, *SPATA18*, y/o *LHX8* según se ha
descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para el tratamiento de una enfermedad
neurodegenerativa.
- 14.- La composición según la reivindicación anterior, donde la enfermedad neurodegenerativa
10 es la enfermedad de Parkinson.
- 15.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones 13–14, donde la composición
además comprende un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 16.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones 13–15, donde la composición es
una composición farmacéutica.
- 15 17.- La composición según cualquiera de las reivindicaciones 13–16, donde la composición
además comprende otro principio activo.
- 18.- Un método de selección de agentes terapéuticos útiles en la prevención, mejora y/o el
tratamiento de una enfermedad según se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-17,
que comprende:
- 20 a) poner en contacto el compuesto a analizar con el polipéptido *GPR83*, *KIT*, *TACR1*, *TACR3*,
MC3R, *RARRES2*, *CRABP1*, *MOXD1*, *SPATA18*, y/o *LHX8*,
- b) detectar la unión de dicho compuesto a analizar con el polipéptido *GPR83*, *KIT*, *TACR1*,
TACR3, *MC3R*, *RARRES2*, *CRABP1*, *MOXD1*, *SPATA18*, y/o *LHX8*,
- 25 donde los compuestos que se unen al polipéptido *GPR83*, *KIT*, *TACR1*, *TACR3*, *MC3R*,
RARRES2, *CRABP1*, *MOXD1*, *SPATA18*, y/o *LHX8* se identificarían como agentes
terapéuticos potenciales frente a la enfermedad según se describe en cualquiera de las
reivindicaciones 1-17.
- 19.- Un método de selección de agentes terapéuticos útiles en la prevención, mejora y/o el
tratamiento de una enfermedad según se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-17,
30 que comprende:

a) determinar la actividad de GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8 a una concentración establecida del compuesto a analizar o en ausencia de dicho compuesto,

5 b) determinar la actividad de GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8 a una concentración del compuesto a analizar diferente de la de a)

10 donde los compuestos que den lugar a una actividad diferente de GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8 se identificarían como agentes terapéuticos potenciales frente a la enfermedad según se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-17.

20.- Un método para la recolección de datos útiles en el diagnóstico y/o pronóstico de una enfermedad según se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-17 que comprende:

a) determinar la expresión de GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8 en una muestra extraída de un mamífero,

15 b) comparar los valores de la expresión de GPR83, KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1, MOXD1, SPATA18, y/o LHX8 obtenidos en a) con los valores estándar en mamíferos sanos o enfermos.

FIGURAS

Fig. 1

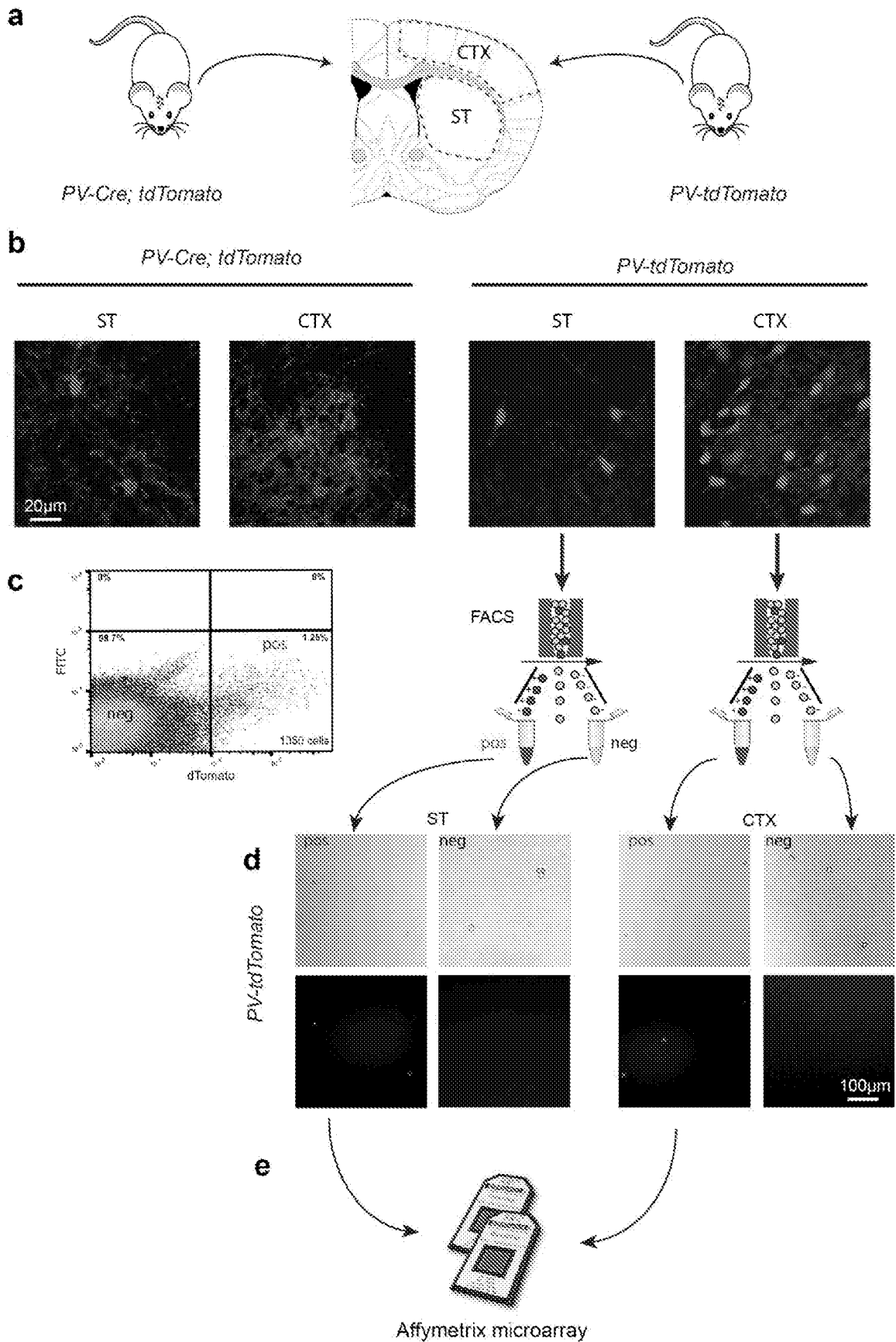


Fig. 2

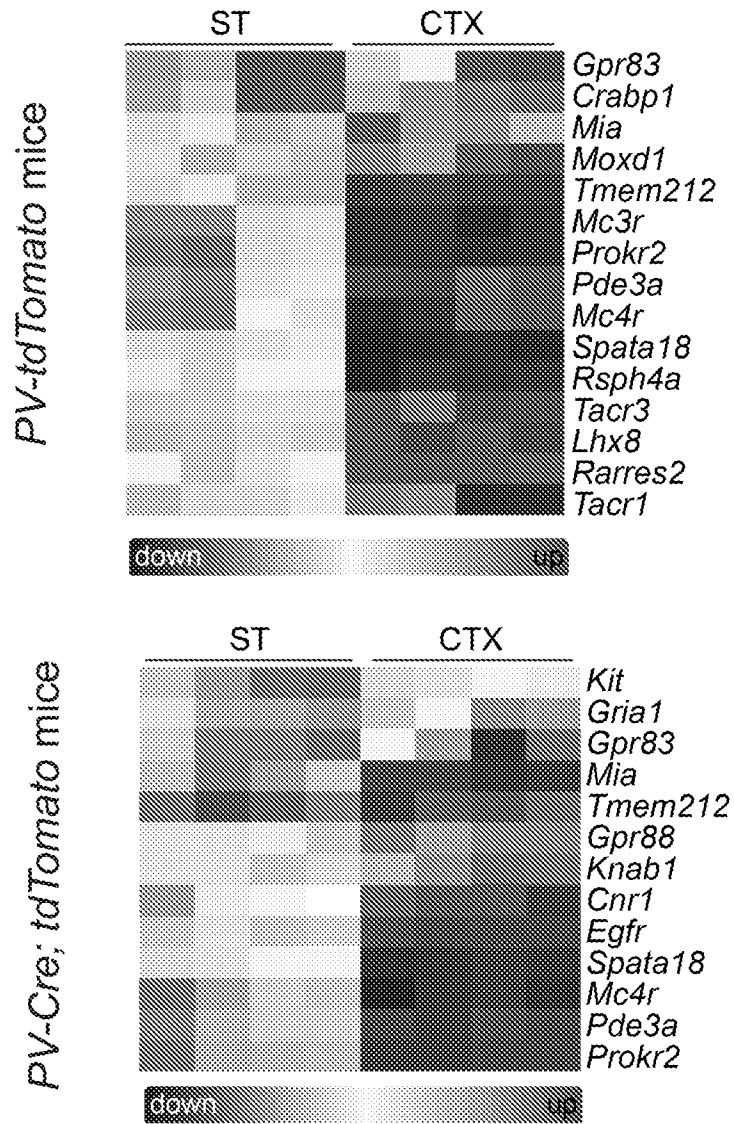


Fig. 3

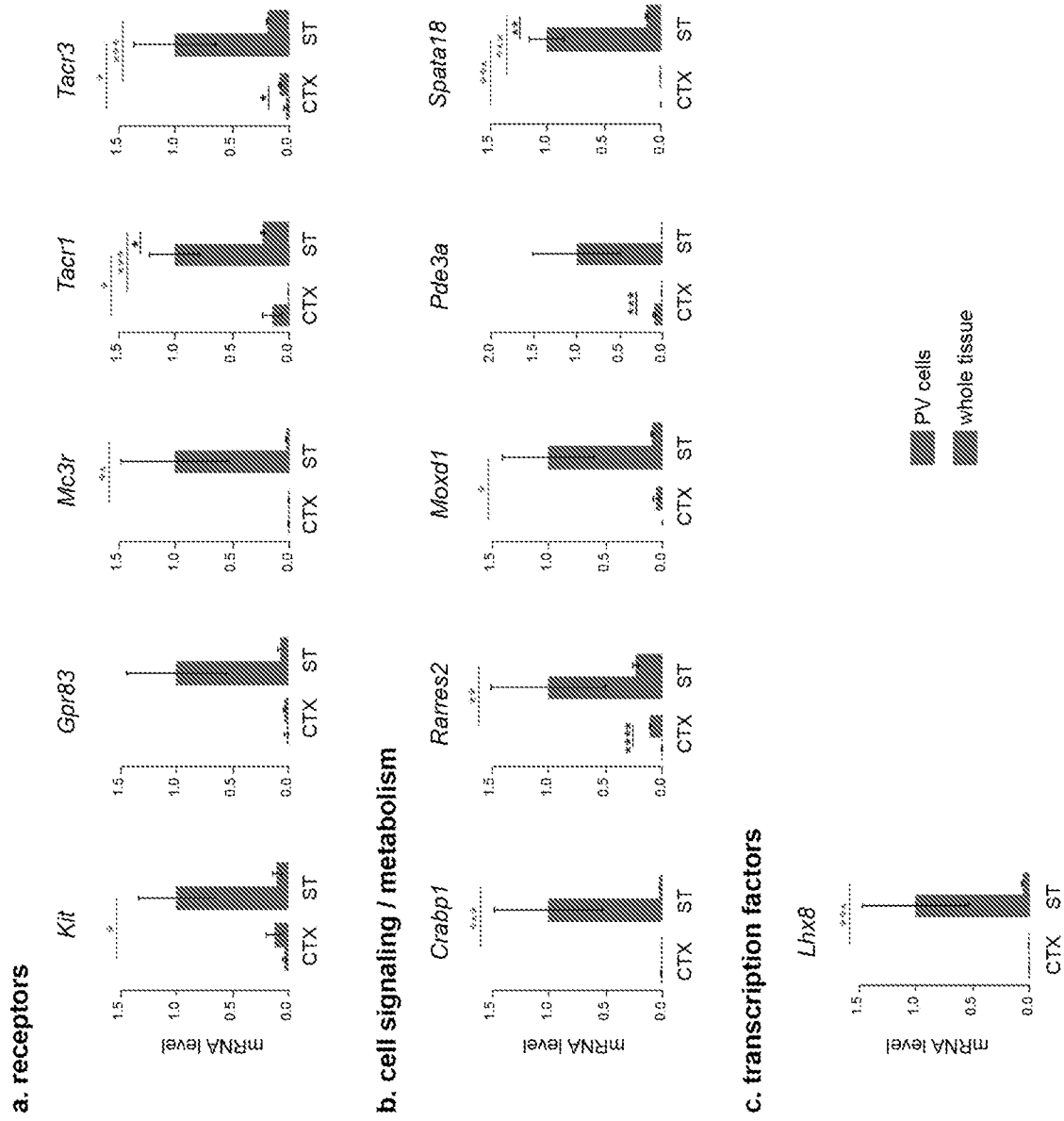


Fig. 4

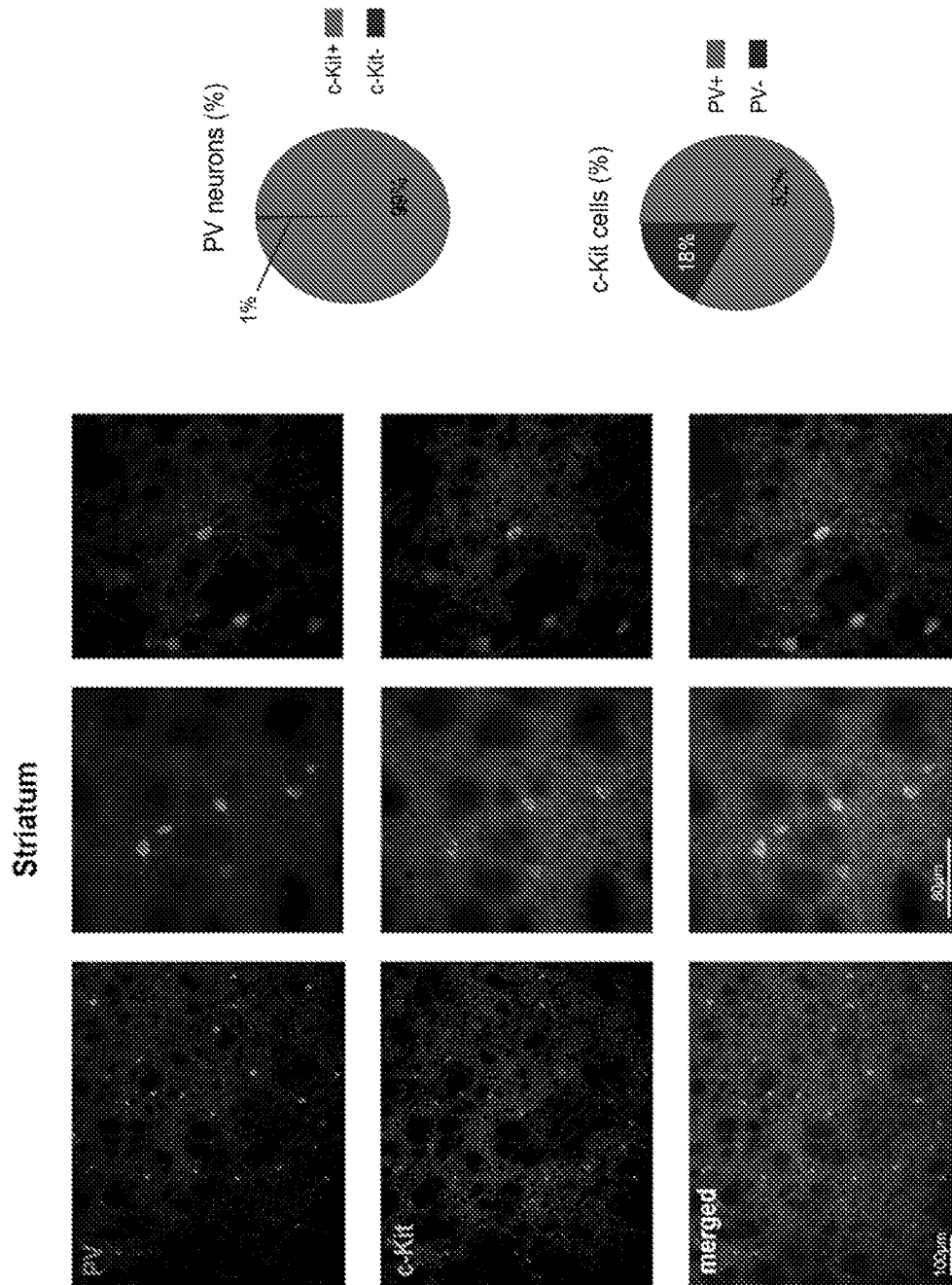
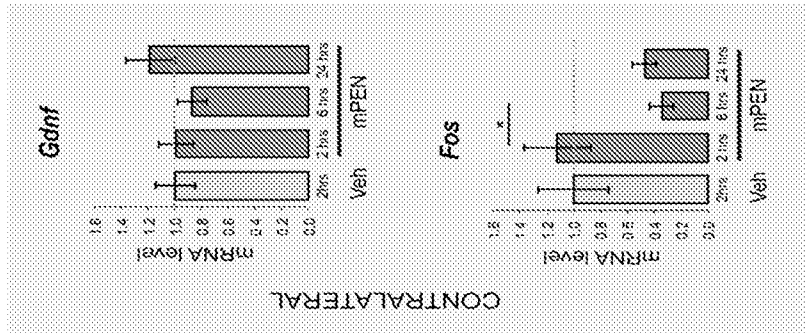
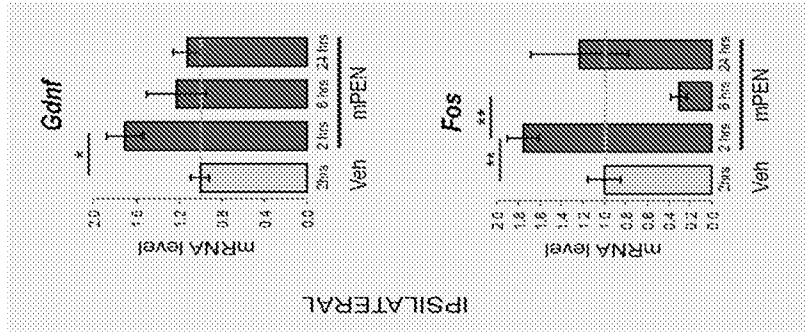
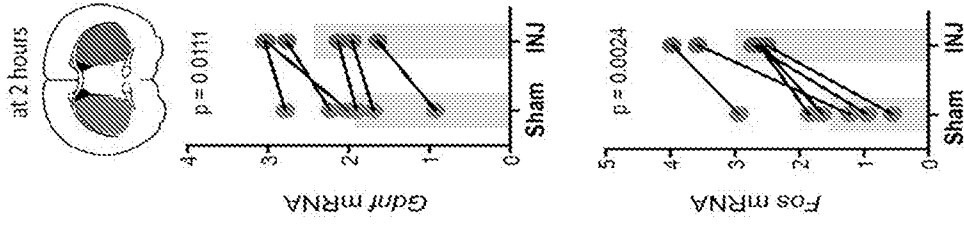
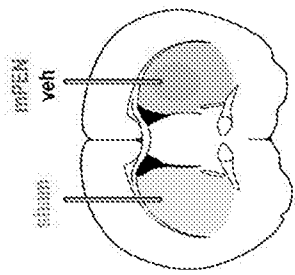


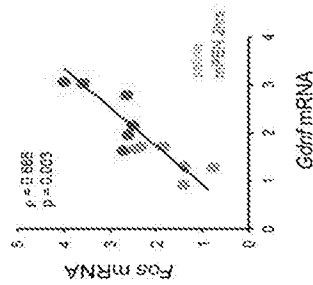
Fig. 5



mPEN 2.5 nmol intracerebral (N = 6)



at 2 hours



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2018/070577

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C12N, C07K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, PATENW, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, XPESP, INSPEC, COMPDX, NPL, XPOAC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2006/0078890 A1 (ISACSON OLE) 13/04/2006, paragraphs [0004], [0006], [0078]; table 5, page 21.	1-3, 11, 13-20
X	BOTTA-ORFILA, T. et al. Brain transcriptomic profiling in idiopathic and <i>LRRK2</i> -associated Parkinson's disease. Brain Research. July 2012, Vol. 1466, pages 152 - 157, ISSN 0006-8993, <DOI:10.1016/j.brainres.2012.05.036> Specially supplementary table 1.	1-13, 11, 13-20

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
29/01/2019

Date of mailing of the international search report
(01/02/2019)

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Authorized officer
E. Relaño Reyes

Telephone No. 91 3498504

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2018/070577

C (continuation).		DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	D'AGLEMONT DE TASSIGNY, X. et al. GDNF-based therapies, GDNF-producing interneurons, and trophic support of the dopaminergic nigrostriatal pathway. Implications for Parkinson's disease. <i>Frontiers in Neuroanatomy</i> . February 2015, Vol. 9, Article n° 10. ISSN 1662-5129 (print), <DOI:10.3389/fnana.2015.00010> Specially pages 8, 10; table 1.	1-3, 11, 13-20
A	JARVELA, T. S. et al. The neural chaperone proSAAS blocks alpha-synuclein fibrillation and neurotoxicity. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i> . August 2016, Vol. 113, N° 32, pages E4708-E4715, ISSN 0027-8424, <DOI:10.1073/pnas.1601091113> Specially pages E4711 - E4713.	1-3, 11, 13-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2018/070577

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K14/705 (2006.01)

C12N15/12 (2006.01)

A61P25/16 (2006.01)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2018/070577

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

- 2. Claims Nos.: **Claims: 1 (in part), 3 (in part), 4-10, 11 (in part), 12, 13 (in part), 18-20 (in part)**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

(See supplemental sheet)

- 3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

CONTINUATION OF BOX II

Claims 1, 3, 4-13, 18-20 are not not adequately supported by the description (PCT Article 6):

- Claims 1, 4-13, 18-20: The confirmation of the existence of an expression difference between two types of neurons from healthy individuals is not considered to be indicative that genes KIT, TACR1, TACR3, MC3R, RARRES2, CRABP1 MOXD1, SPATA18 and LHX8, the proteins coded by same or the possible modulating agents of both, influence the expression of GDNF. It is understood that this data represents more of an invitation to the person skilled in the art to investigate if any of these genes could play a role in the expression of GDNF. Consequently, neither the modulators of these genes nor of the proteins coded by same were taken into account when carrying out the search. Therefore, only gene GPR83 and protein GPR83 (claims 1, 11-13, 18-20) were searched and no search was carried out in respect of claims 4-10).
- Claims 1, 3, 12, 13: In light of the example included on page 51 of the description, only the agonists of the gene or protein GPR83 would have the desired therapeutic effect. Therefore, for the purpose of the search, only the agonists of the expression of GPR83 or of protein GPR83 (claims 1, 3 and 13) were taken into account and no search was carried out in respect of claim 12.
- Claims 18 and 19: The fact that a compound is bound to the protein of interest (claim 18) or modifies its activity (claim 19) are not valid criteria for selecting same as a potential therapeutic agent, since its activity has to be increased. Therefore, it has been estimated that the selection criterion of these claims is an increase in the activity of the protein.
- Claim 20. The application contains no information connecting an alteration in any of the cited genes with the prognosis of a neurodegenerative disease; hence, it was not taken into account when carrying out the search.

Claims 1, 3, 11-13, 20 are unclear (PCT Article 6) for the following reasons:

- Claims 1, 11-13: The terms "modulator" (claims 1 and 13), "agonist" (claim 11) or "antagonist" (claim 12) are confusing, since these terms are not defined in the application and no chemical structure is deduced from the description that allows a person skilled in the art to ascertain, without making any special effort, whether or not a particular compound is a modulator, an agonist or an antagonist of the gene or of the corresponding protein. Consequently, these claims have been searched concerning the relationship between gene GPR83 or protein GPR83 and Parkinson's disease or the expression of GDNF.
- Claim 3: It is not clear from the description which of the molecules included in claim 3 are agonists and which are antagonists of IGPR83; hence, it was not possible for a search to be carried out in respect of these compounds.
- Claim 20: It is unclear which is the alteration in the expression of GPR83 that is related to a neurodegenerative disease. In light of the example provided on page 51 of the description, for the purpose of the search, it was considered that it is the reduction in gene expression that could be related to the disease.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Information on patent family members

PCT/ES2018/070577

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US2006/0078890 A1	13.04.2006	WO2006/042137A2,A3	20.04.2006
<hr/>			

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2018/070577

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C12N, C07K, A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, INVENES, PATENW, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, XPESP, INSPEC, COMPDX, NPL, XPOAC

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	US 2006/0078890 A1 (ISACSON OLE) 13/04/2006, párrafos [0004], [0006], [0078]; tabla 5, página 21.	1-3, 11, 13-20
X	BOTTA-ORFILA, T. et al. Brain transcriptomic profiling in idiopathic and <i>LRK2</i> -associated Parkinson's disease. Brain Research. Julio 2012, Vol. 1466, páginas 152 - 157, ISSN 0006-8993, <DOI:10.1016/j.brainres.2012.05.036> Especialmente tabla suplementaria 1.	1-13, 11, 13-20

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

<p>* Categorías especiales de documentos citados:</p> <p>"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p> <p>"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).</p> <p>"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.</p> <p>"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p>	<p>"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.</p> <p>"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.</p> <p>"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.</p>
--	--

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
29/01/2019

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
01 de febrero de 2019 (01/02/2019)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
E. Relaño Reyes
Nº de teléfono 91 3498504

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2018/070577

C (Continuación).		DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	<p>D'AGLEMONT DE TASSIGNY, X. et al. GDNF-based therapies, GDNF-producing interneurons, and trophic support of the dopaminergic nigrostriatal pathway. Implications for Parkinson's disease. <i>Frontiers in Neuroanatomy</i>. Febrero 2015, Vol. 9, Nº artículo 10, ISSN 1662-5129 (impreso), <DOI:10.3389/fnana.2015.00010> Especialmente páginas 8, 10; tabla 1.</p>	1-3, 11, 13-20
A	<p>JARVELA, T. S. et al. The neural chaperone proSAAS blocks alpha-synuclein fibrillation and neurotoxicity. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i>. Agosto 2016, Vol. 113, Nº 32, páginas E4708-E4715, ISSN 0027-8424, <DOI:10.1073/pnas.1601091113> Especialmente páginas E4711 – E4713.</p>	1-3, 11, 13-20

CLASIFICACIONES DE INVENCION

C07K14/705 (2006.01)

C12N15/12 (2006.01)

A61P25/16 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES2018/070577

Recuadro II Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (continuación del punto 2 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no se ha realizado en relación a ciertas reivindicaciones según el artículo 17.2.a) por los siguientes motivos:

- Las reivindicaciones n^{os}:
se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:

- Las reivindicaciones n^{os}: **1 (parcialmente), 3 (parcialmente), 4-10, 11 (parcialmente), 12, 13 (parcialmente), 18-20 (parcialmente)**
se refieren a elementos de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:

(Ver hoja adicional)

- Las reivindicaciones n^{os}:
son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la regla 6.4(a).

Recuadro III Observaciones cuando falta unidad de invención (continuación del punto 3 de la primera hoja)

La Administración encargada de la Búsqueda Internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud internacional, a saber:

- Dado que todas las tasas adicionales requeridas han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.
- Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda podrían serlo sin realizar un esfuerzo que justifique tasas adicionales, esta Administración no requirió el pago de tasas adicionales.
- Dado que tan sólo una parte de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones n^{os}:
- Ninguna de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo. En consecuencia, el presente informe de búsqueda de tipo internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones n^{os}:

Indicación en cuanto a la protesta

- Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante y, en su caso, el pago de una tasa de protesta.
- Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante, pero la tasa de protesta aplicable no se pagó en el plazo establecido para ello.
- El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna protesta.

HOJA ADICIONAL DE REC. II

Las reivindicaciones 1, 3, 4-13, 18-20 no están fundadas adecuadamente en descripción (art. 6 PCT):

- Reivindicaciones 1, 4-13, 18-20: No se considera que la constatación de la existencia de una diferencia de expresión entre dos tipos de neuronas procedentes de individuos sanos sea indicativa de que los genes *KIT*, *TACRI*, *TACR3*, *MC3R*, *RARRES2*, *CRABP1*, *MOXD1*, *SPATA18* y *LHX8*, las proteínas que codifican o los posibles agentes moduladores de ambos, influyan en la expresión de GDNF. Se entiende que estos datos son más bien una invitación al experto en la materia a investigar si alguno de estos genes pudiera tener un papel en la expresión de GDNF. En consecuencia, no se han tenido en cuenta en la búsqueda los moduladores de dichos genes ni de las proteínas que codifican. Por este motivo, se ha buscado solo el gen *GPR83* y la proteína GPR83 (reivindicaciones 1, 11-13, 18-20) y no se ha realizado la búsqueda de las reivindicaciones 4-10.
- Reivindicaciones 1, 3, 12, 13: A la luz del ejemplo incluido en la página 51 de la descripción, tan solo tendrían el efecto terapéutico deseado los agonistas del gen o la proteína GPR83. Por lo tanto, a efectos de la búsqueda tan solo se han considerado los agonistas de la expresión de *GPR83* o de la proteína GPR83 (reivindicaciones 1, 3 y 13) y no se ha buscado la reivindicación 12.
- Reivindicaciones 18 y 19: El hecho de que un compuesto se una a la proteína de interés (reivindicación 18) o modifique su actividad (reivindicación 19) no son criterios válidos para seleccionarlo como agente terapéutico potencial, ya que ha de incrementar su actividad. Por lo tanto, se ha estimado que el criterio de selección de estas reivindicaciones, es el aumento de la actividad de la proteína.
- Reivindicación 20. En la solicitud no hay ningún dato que relacione la alteración de alguno de los genes citados con el pronóstico de una enfermedad neurodegenerativa, por lo que no se ha tenido en cuenta en la búsqueda.

Las reivindicaciones 1, 3, 11-13, 20 no son claras (art. 6 PCT) por los siguientes motivos:

- Reivindicaciones 1, 11-13: Los términos “modulador” (reivindicaciones 1 y 13), “agonista” (reivindicación 11) o “antagonista” (reivindicación 12) resultan confusos, ya que no se incluye en la solicitud una definición de los mismos ni se deduce de la descripción una estructura química que permita al experto en la materia sin un esfuerzo más allá del rutinario, poder reconocer si un determinado compuesto es modulador, agonista o antagonista del gen o de la proteína correspondiente. En consecuencia, en estas reivindicaciones se ha buscado la relación entre el gen *GPR83* o la proteína GPR83 y la enfermedad de Parkinson o la expresión del GDNF.
- Reivindicación 3: En la solicitud no queda claro cuáles de las moléculas incluidas en la reivindicación 3 son agonistas y cuáles antagonistas de IGPR83, por lo que no se ha podido realizar una búsqueda de dichos compuestos.
- Reivindicación 20: No está clara cuál es la alteración de la expresión de *GPR83* que está relacionada con el padecimiento de una enfermedad neurodegenerativa. A la luz del ejemplo de la página 51 de la descripción, se ha considerado a efectos de la búsqueda que es la disminución de la expresión génica la que pudiera estar relacionada con el padecimiento de la enfermedad.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

PCT/ES2018/070577

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
US2006/0078890 A1	13.04.2006	WO2006/042137A2,A3	20.04.2006
<hr/>			